

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

548

Année 1958

n° _____

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Claude SCHIFFER

Interne des Hôpitaux de Tours

Né le 22 Avril 1929 à Troyes (Aube)

Présentée et soutenue publiquement le : 18 JUIN 1958

T I T R E :

A PROPOS DE DEUX CAS DE MALADIE DE

FANCONI

Président de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean BERNARD

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

Année 1958

n° _____

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDICINE

(Diplôme d'Etat)

par

Claude S C H I F F E R

Interne des Hôpitaux de Tours

Né le 22 Avril 1929 à Troyes (Aube)

Présentée et soutenue publiquement le : 18 JUIN 1958

T I T R E :

A PROPOS DE DEUX CAS DE MALADIE DE

FANCONI

Président de Thèse :

Monsieur le Professeur Jean BERNARD



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H), CADENAT (F), CHABROL (Et.),
 CHAMPY (C), CHEVALLIER (P), DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P),
 GUILLAIN (G), HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G), LAROCHE
 (G), LAUBRY (Ch.), LEMITRE (F), LEVY-SOLAL (E), LHERMITTE (J), LIAN (C),
 LOEPER (M), MARION (G), MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MULON (P), OLIVIER (E), RICHT (Ch.), STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN Léon BINET .
 Membre de l'Institut .

ASSESEUR Jean VERNE .

I - PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie pathologique	DELARUE (A)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
BIOCHIMIE médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	CHAILLET-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN (M)
	Beaujon SICARD (A)
	Cochin QUENU (J)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu MENEGAUX (C)
	Salpêtrière MOULONGUET (P)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	de GAUDARD
	d'ALLAINES (F)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédie	FEVRE (M)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAGOUANINE (T)
	Bichat JUSTIN-BESANCON (L)
	Broussais de GENNES (L)
Cliniques médicales	Cochin MOREAU (R)
	Hôtel-Dieu BARIETY (M)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR-VALLERY-RADOT (L)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41556006_0014

Clinique de Neuro-Chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques obstétricales	Port-Royal VARANGOT (J)
Tarnier	LANTUEJOUL (P)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique rhumatologique médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIE (P)
Histologie	VERNE (J)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN (R)
Hygiène et Médecine préventive	JOANNON (C)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Médecine du travail	DESOILLE (H)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	MERKLEN (F)
(chaire à titre personnel)	
Pathologie médicale	DECOURT (J)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE

PROFESSEURS AGREGES et MAITRES DE CONFERENCES AGREGES .

	MM.
	) DELMAS (A), pr. s. ch.
	(CABROL (C)
Anatomie	) DEBEYRE (J)
	(OLIVIER (G)

Anatomie pathologique	)GAUTHIER-VILLARS (Mle F (pr. s. ch.)BUSSER (F) (GOUYGOU (Ch.))
Anesthésiologie	N... N...)HAUDUROY (P) (pr. s. ch.(dét.))
Bactériologie	)NEVOT (A) pr. s. ch. (CHRISTOL (D))TOURNIER (P) (BARBIER (P)
Biochimie médicale	)ETTORI (J) pr. s. ch. ((dét.) (DESGREZ (P) pr. s. ch.)POLONOVSKI (J) (SCHAPIRA (G)
Biologie médicale	BOURLIERE (F)
Carcinologie	N....N....
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	N.....
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Hématologie	N.....
Histologie	)COUJARD (R) pr. s. ch/ (N....)N....
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr. s. ch. (DEPARIS (M) pr. s. ch.
Maladies infectieuses	BASTIN (R)
Médecine légale	)DEROBERT (L) pr. s. ch. (GAULTIER (M))HADENGUE (A)
Médecine du Travail	ALBAHARY (C)
Neuro-Chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Obstétrique	)GRASSET (J) (LE LORIER (G))LEPAGE (F) (MERGER (R))MORIN (P) (RAVINA (J))ROBEY (M)
Ophtalmologie	)BREGEAT (P) (DESVIGNES (P)

Orthopédie JUDET (R)

Oto-rhino-laryngologie)JUDRY (M)
)MADURO (R)

Parasitologie (BRUMPT (L.C.) pr. s. ch.
)CHABLOU (A)

Pathologie chirurgicale (RUDLER (J) pr. s. ch.
)ABOULKER (P)
(BARLET (J)
)CAUCHOIX (J)
(DUBOST (C)
)FUREL (J)
(FLABEAU (F)
)GEMLIN (A)
(GOSSET (J)

Pathologie chirurgicale)LAURENCE (G)
(LORTAT-JACOB (J)
)OLIVIER (Cl.)
(POLLARD (F)
)THOMERET (G)
(VIENE (J.M.)
)N.... N....

Pathologie expérimentale (LOEPER (J)
)MAURICE (P)
(HEGUENAU (J.) pr. s. ch.
)BOUDIN (G)
(BOUVIER (J.B.)
)BRICMIRE (H)
(BRISAUD (E)
)CASTAIGNE (P)
(CONTE (M)
)DEROT (M)
(DOMART (A)
)LINOTTE (M)
(LACCIE (G.P.)

Pathologie médicale)MACREL (Cl.)
(MILLIEZ (P)
(PEQUIGNOT (H)
)RAMBERT (P)
(ROYER (P)
)THIERRY (St.)
(TURIAF (J)
)WOLFROMM (R)
(N....
)N....

Pédiatrie (JOSEPH (R)
)MOZZICONACCI (P)
(POLCHOVSKI (Cl.)

Pharmacologie (LEVY Mlle J) pr. s. ch.
)N.....

Physiologie (BARJETON (D) pr. s. ch.
)PARIOT (J) pr. s. ch.
(DEJOURS (P)

Physique médicale)GOUGEROT (L)
(N.....

Pneumo-phthisiologie KREIS (B)

Psychiatrie PICHOT (P)

Psychiatrie infantile N.....

Rhumatologie DELBARRE (F)

Stomatologie (CERNEA (P)
)CHAPUT (Mme A)

Thérapeutique (CHASSAGNE (P)
)PERNAULT (M)

Urologie KUSS (R)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent . MM.

Clinique chirurgicale (AMELINE (A)
)HUGUIER (J)
(LEGER (L)
)PADOVANI (P)
)ROUX (M)

Clinique médicale (DREYFUS (G)
)KOURILSKY (R)

Clinique neurologique de SEZE (S)

Clinique obstétricale MAYER (M)

Clinique ophtalmologique OFFRET (G)

Clinique pédiatrique LAPLANE (R)

Clinique psychiatrique BARUK (H)

Secrétaire général de la Faculté MOREL (J)

Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G)

Conservateur, chargé de la direction Docteur HAHN (A)

Conservateurs. Mlle DUMAITRE (P)
Mlle GOICHON (A.M.)

Bibliothécaires Mme CONTET (I)
Mlle LAURENT (H)
LE NOIR (G)
QUIEVREUX (E)

A ma femme,

A mes parents,

A mes beaux-parents,

A mes tantes,

Mesdemoiselles Marthe et Suzanne SCHIFFER
qui m'ont élevé .

A ma famille,

A mes amis .

A Monsieur le Professeur Jean BERNARD,

qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse,

Hommage très respectueux .

A Monsieur le Professeur G. DESBUQUOIS

Professeur à l'Ecole Nationale de Médecine
et de Pharmacie de TOURS,

Professeur de Clinique Médicale Infantile,

qui nous a inspiré ce sujet de travail,

en reconnaissance de la bienveillance
qu'il nous a toujours témoignée et des
précieux conseils qu'il nous a donnés ,

en hommage de notre respectueux attachement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE TOURS

- INTERNAT -

- Monsieur le Professeur ARNAUD,
Professeur de Bactériologie,
Directeur du Laboratoire de Biologie Médicale
et du Centre Régional de Transfusion Sanguine et de
Dèssication de Plasma,
- Monsieur le Professeur ARON,
Directeur de l'Ecole Nationale de Médecine
et de Pharmacie de Tours,
- Monsieur le Docteur COUSIN,
Médecin-Chef du Service d'Electro-Radiologie,
- Monsieur le Professeur DENOYELLE,
Professeur de Clinique Médicale,
- Monsieur le Professeur GAUTIER,
Professeur de Thérapeutique,
- Monsieur le Professeur HUC,
Professeur honoraire de Clinique Chirurgicale,
- Monsieur le Professeur P. VIALLE,
Professeur de Clinique Chirurgicale,

en témoignage de notre profonde gratitude .

A Monsieur le Professeur THIBAULT,

Chef de Service du Laboratoire de Bactériologie
de l'Institut Pasteur,

A Madame et Monsieur les Docteurs PIECHAUD,

Chefs de Service de l'Institut Pasteur,

A Monsieur le Docteur LE MINOR,

Chef de Service de l'Institut Pasteur,

Et à tous nos Maîtres de l'Institut Pasteur,

en témoignage de notre profonde
et respectueuse admiration .

- I N T R O D U C T I O N -

La maladie de Fanconi représente à l'heure actuelle une maladie rare à évolution progressivement fatale .

C'est une maladie de description relativement récente (une trentaine d'années), mais parfaitement individualisée .

Elle soumet aux cliniciens et aux hématologistes le double problème encore irrésolu :

- de son étiologie,
- de sa thérapeutique .

Nous avons eu l'occasion d'en voir deux cas dans le service de Médecine Infantile du Centre Hospitalier Régional de Tours que dirige le Professeur DESBUQUOIS .

Dans ce travail, nous rapportons successivement :

- 1°) une vue d'ensemble des aplasies myéloïdes totales,
 - 2°) les deux observations que nous avons pu étudier,
 - 3°) une revue d'un certain nombre de cas publiés dans la littérature mondiale,
 - 4°) un tableau général du syndrome de Fanconi .
-

MYELOSES APLASIQUES

et

MALADIE DE FANCONI

C'est en 1927 que Fanconi publia la première observation d'un syndrome hématologique particulier . Il l'individualise sous le nom de myélose aplasique infantile familiale .

Cette myélose aplasique se caractérise, du point de vue hématologique, par l'association d'une anémie intense, d'une leucopénie ~~ess~~entiellement neutropénique et d'une thrombopénie entraînant un syndrome hémorragique classiquement peu grave .

Du point de vue clinique, c'est une maladie électivement masculine, avec atrophie testiculaire, où s'associent diverses malformations : nano-infantilisme somatique, pigmentation brunâtre des téguments par une accumulation de mélanine, malformation des pouces .

La maladie de Fanconi rentre dans le cadre des anémies aplasiques, c'est-à-dire des anémies arégénératrices dans lesquelles la destruction érythrocytaire est quantitativement normale mais où la production médullaire est diminuée .

Toutes les anémies aplasiques complètes, qu'elles soient secondaires ou primitives, ont pour facteur d'aggravation l'atteinte simultanée des autres lignées du système myéloïde, lignée granulocytaire et lignée thrombocytaire .

Les phénomènes infectieux aigus sont relativement rares ; cependant le sujet est d'une fragilité et d'une sensibilité extrêmes à toute invasion microbienne .

Le syndrome hémorragique peut être simple et relativement bénin, se traduisant par une fragilité capillaire, quelques pétéchies, quelques ecchymoses, ou intense et donnant lieu à de grandes hémorragies cataclysmiques .

Si l'on considère le point de vue thérapeutique, la seule évolution et le seul progrès enregistré en trente années est la pratique transfusionnelle .

Les transfusions sanguines pallient efficacement, du moins au début de l'évolution, à l'insuffisance érythrocytaire mais elles n'ont qu'un effet extrêmement limité et fugace sur le syndrome hémorragique .

D'autre part, l'avènement de la chiniothérapie et des antibiotiques permettent de combattre efficacement les phénomènes infectieux .

Pour replacer le syndrome dans son cadre nosologique, il faut rappeler que les anémies aplasiques se groupent en deux grandes classes :

- les anémies aplasiques primitives
- les anémies aplasiques secondaires à des lésions du système myéloïde .

I - LES ANEMIES APLASIQUES PRIMITIVES .-

Les anémies aplasiques primitives se divisent elles-mêmes en :

- a) anémies aplasiques idiopathiques,
- b) anémies aplasiques du nourrisson,
- c) anémies de Fanconi,
- d) érythroblastémies aiguës de Gasser .

a) Les anémies aplasiques idiopathiques telles qu'elles ont été décrites par Erhlich sont des affections ^{relativement} fréquentes qui se rencontrent à tout âge . Il y a néanmoins un maximum entre 10 et 20 ans pour les sujets du sexe féminin et entre 30 et 40 ans pour ceux du sexe masculin .

L'évolution clinique peut être rapide, aiguë, car au syndrome anémique s'associe avec acuité le syndrome infectieux et hémorragique, la mort étant le fait d'un choc hémorragique ou d'une hémorragie méningée (Jean Bernard) .

Elles peuvent évoluer sous une forme chronique et sub-aiguë . L'anémie est alors le symptôme dominant .

Il est possible d'y rencontrer des rémissions prolongées, ou même des cas de guérison . Cependant, l'hémochromatose transfusionnelle ou l'aggravation de l'insuffisance plaquettaire amènent une issue fatale en quelques années .

b) Les anémies aplasiques du nourrisson décrites initialement par Joseph Diamond et Blackfan se caractérisent par une insuffisance médullaire purement érythroblastique . L'hémosidérose transfusionnelle est également un facteur aggravant .

c) Les anémies de Fanconi où l'atteinte des trois lignées médullaires se rencontre avec élection chez de jeunes garçons de 3 à 10 ans .

Les malformations staturo-pondérales somatiques et en premier chef la pigmentation cutanée y confèrent un aspect clinique particulier .

d) Les érythroblasténies aiguës de Gasser, affections bénignes, transitoires, dont la guérison survient en quelques semaines, sont la traduction d'un simple arrêt de maturation de la lignée érythroblastique .

II - LES ANEMIES APLASIQUES SECONDAIRES A DES LESIONS DU SYSTEME MYELOÏDE .-

Souvent d'aspect primitif, une minutieuse enquête permet d'en déceler l'origine . Les étiologies en sont diverses :

- de nature toxique : d'origine industrielle et il s'agit essentiellement d'anémies aplasiques dues au benzol .
- d'origine médicamenteuse : la liste des agents responsables s'allonge à mesure que la chimiothérapie progresse .
- de nature radioactive .
- de nature infectieuse ou maligne .

Dans tous ces cas la modalité clinique est variée ; l'atteinte prédomine simultanément ou successivement sur les trois lignées érythrocytaires, granulocytaires ou thrombocytaires .

Quant aux anémies aplasiques par lésions ostéo-médul-

laires telles la maladie d'Albert Schönberg et la splénomégalie myéloïde, l'association d'une hémato-poïèse extra-médullaire ou syndrome aplasique, leur confère une individualité clinique particulière .

Pour affirmer le diagnostic de toutes ces diverses modalités de l'aplasie médullaire, il sera nécessaire de faire appel :

à l'hénogramme qui va montrer : anémie - hyporéticulocytose - leucopénie , thrombopénie,
et au myélogramme .

Toutefois une moëlle irritée ou même une moëlle normale ne peut infirmer formellement le diagnostic .

D'autre part, ce myélogramme ne prend de valeur que dans les cas où l'aplasie est retrouvée à plusieurs ponctions . Il faudra de plus confirmer l'hypothèse par une biopsie médullaire.

L'étude de la maturation des érythroblastes par la technique au chrome radioactif permet de mettre en évidence, d'une façon formelle, l'insuffisance de la production médullaire .

La durée de vie des globules rouges, mesurée par cette méthode, démontre l'absence de tout phénomène hémolytique .

Pour la discussion du diagnostic, il est préférable de pratiquer certains examens non indispensables, mais utiles:

- l'électrophorèse de l'hémoglobine vérifie l'absence d'hémoglobine foetale ou d'hémoglobine anormale (S.C.D.E.F....)
- la mesure de la résistance osmotique,

de la résistance à la chaleur, de la résistance à l'acidité .

D'autre part, l'augmentation du fer sérique, l'augmentation inconstant des alpha 2 globulines à l'électrophorèse sérique, sont des arguments mineurs, quoique leur fréquence dans les anémies aplasiques soit plus marquée que dans les autres anémies .

C'est donc devant un triple aspect clinique, hématologique et évolutif que l'on pourra porter le diagnostic d'anémie aplasique . De ce diagnostic d'ailleurs, il en ressortira un pronostic : il est classique d'admettre que dans les anémies aplasiques secondaires à une intoxication, celui-ci est généralement plus favorable . Toutefois, il ne faudra jamais oublier que le facteur hémorragique et plus particulièrement l'hémorragie méningée, constitue une possibilité d'exitus rapide et imprévue .

- O B S E R V A T I O N S -

Observation n° 1.-

ENFANT Roger D.....

Cette observation concerne un enfant né à terme le 7 Janvier 1952 de parents jeunes (24 ans) .

L'accouchement a été normal, à la naissance il pesait 2 Kg 250 .

La première enfance est sans incident, la première dent à 4 mois, les premiers pas vers 14 mois .

Maladie de l'enfance : rougeole en 1953, varicelle en 1954, coqueluche en 1955 .

D'après les dires des parents, cet enfant aurait présenté des crises d'asthme depuis l'âge de 1 an . Mais durant toute son hospitalisation, il n'en fut jamais remarqué.

Le 1er Décembre 1955, apparaissent les premiers symptômes de la maladie : l'enfant tousse, devient dyspnéique, se plaint d'un point de côté thoracique droit .

La température est à 40° mais l'état général reste bon, sans abattement, sans torpeur, sans vomissements.

Le médecin traitant diagnostique un point de congestion pulmonaire droit et traite par la Tifonycine .

Il est rappelé le 5 Décembre pour une épistaxis gauche .
Devant son importance, il ordonne l'hospitalisation .

A son entrée dans le Service de Clinique Médicale Infantile du Centre Hospitalier Régional de TOURS, Service du Professeur DESBUQUOIS, l'enfant saigne abondamment des deux narines ; il est d'une pâleur extrême, abattu et Débrile .

L'auscultation pulmonaire décèle des signes de condensation à droite .

L'auscultation cardiaque est normale .

Le ventre est souple, sans hépatomégalie, ni splénomégalie .

Pas de masse ni d'adénopathie superficielle au niveau des aires ganglionnaires .

Les réflexes sont normaux .

Pas de signes méningés .

L'examen des tympans ne montre aucune inflammation .

L'état général est déficient avec une nette hypotrophie :
10 Kg 600 pour 4 ans .

D'après les parents, l'amaigrissement et l'anorexie seraient apparus depuis quelques semaines, mais cependant, l'enfant n'aurait jamais été très gros .

La numération globulaire montre une anémie à 1.500.000 .

La persistance de l'épistaxis et la déglobulisation conduisent à pratiquer d'urgence une transfusion .

La cuti et l'intra-dermo réaction à la tuberculine sont négatives .

A la radiographie pulmonaire, on voit :

- des images traduisant des séquelles de coqueluche ;
- une image triangulaire à sommet hilair qu'il est possible d'interpréter comme secondaire à l'inhalation de sang .

Le 9 Décembre 1955, l'enfant présente à quelques heures d'intervalle, deux épistaxis qui vont nécessiter deux transfusions successives de 125 cc chacune .

Du 5 au 15 Décembre, le malade reçoit donc 500 cc de sang ; la pâleur persiste et l'anémie est toujours importante :

G.R. : 1.990.000 par mm³

E.B. : 3.300

dont 26 % de Polynucléaires neutrophiles

et 4 % de Polynucléaires éosinophiles .

La température cède progressivement .

On constate vers le 20 Décembre, l'apparition de noeléma, d'éléments purpuriques disséminés sur le thorax et sur les membres, d'hématomes, de la taille d'une pièce de deux francs aux lieux d'injections .

Le myélogramme montre quelques mitoses atypiques pluripolaires et quelques cellules anormales par l'irrégularité morphologique de leur noyau .

Mais aucune hémopathie ne peut être envisagée dans l'état actuel .

On peut suspecter une anémie consécutive à des épistaxis répétées dont l'étiologie peut être ramenée à une fragilité capillaire, d'autant qu'elle est associée à un état hypotrophique .

L'état clinique et hématologique s'améliore rapidement à

partir du mois de Janvier 1956, sous l'influence des transfusions :

- G.R. : 4.300.000 Hb : 105 % V.G. = 1,15

- G.B. : 4.800

Polynucléaires neutrophiles :	14 %
Polynucléaires éosinophiles :	0 %
Lymphocytes :	26 %
Mononucléaires :	60 %
Monocytes :	0 %

L'enfant est repris par ses parents le 21 Janvier 1956 .

Le 7 Juillet 1956, l'enfant est réhospitalisé dans le service du Professeur DESBUQUOIS pour une nouvelle épistaxis abondante .

A son entrée dans le service, on note :

- pâleur cireuse du visage et prostration,
- pouls petit et filant avec chute de la tension artérielle .

L'hémorragie est jugulée après une transfusion sanguine de 125 cc, associée à un tamponnement antérieur et à un traitement général (Adrénoxyl - K-Thrombyll.) .

A l'examen, on retrouve de nombreuses ecchymoses siégeant à la face antérieure de l'abdomen et sur les membres inférieurs .

La palpation ne met en évidence ni splénomégalie, ni hépatomégalie .

L' hypotrophie persiste, l'enfant ne pesant que 11 Kg.530 pour une taille de 92 cm .

Traitement : Cortancyl 20 mmg/jour, transfusions à la demande .

Sous cette influence, l'anémie se répare rapidement, le nombre des globules rouges passant :

- le 12 Juillet 1956 à 2.100.000
- le 16 Juillet 1956 à 3.970.000
- le 21 Juillet 1956 à 4.600.000 .

Mais le taux des globules blancs reste stationnaire aux alentours de 4.400 éléments par mm³ .

Cette amélioration apparente conduit les parents à reprendre leur enfant qui quitte le service le 27 Juillet 1956 .

Il y revient trois jours après une nouvelle épistaxis . Celle-ci a entraîné une anémie modérée :

G.R. : 3.130.000 Hb = 65 % V.G. = 1,02

Forte anisocytose

G.B. : 4.400

Polynucléaires neutrophiles :	41 %
Polynucléaires éosinophiles :	3 %
Lymphocytes :	49 %
Mononucléaires :	6 %
Monocytes ;	1 %

Après arrêt de l'hémorragie, l'examen des fosses nasales montre :

- une fosse nasale droite normale,
- une fosse nasale gauche présentant une légère érosion des cornets, mais il ^{ne}semble pas que celle-ci soit capable à elle seule d'expliquer les nombreuses et abondantes épistaxis .

L'enfant reste hospitalisé quelques semaines, au cours desquelles il sera transfusé quand son état et les numérations le rendront nécessaire .

Pendant cette période, on assistera à des poussées fébriles modérées entre 37° et 38° sans qu'aucune localisation infectieuse précise ne puisse expliquer cette hyperthermie modérée .

De même, à certaines périodes, on va noter l'éclosion de taches purpuriques aux fesses, aux bras, sur l'abdomen .

On pratique quelques examens complémentaires .

À la radiographie du crâne : présence d'impressions digitiformes nombreuses et diffuses sur la voûte . La selle tuncique est normale .

- Ni albumine, ni sucre dans les urines .
- Urée sanguine : 0,25 0/00
- Fonds d'yeux normaux .

Moëlle sternale du 13 Août 1956 :

- Myéloblastes	3 %	)	
- Pronyélocytes	10 %	(	
- Myélocytes neutrophiles	36 %	)	
- Métamyélocytes neutrop.	14 %	(	84 %
- Métamyélocytes éosinop.	2 %	)	
- Polynucléaires neutrop.	15 %	(	
- Polynucléaires éosinop.	3 %	)	
- Polynucléaires B.....	1 %	(	
- Lymphocytes	11 %	)	
- Mononucléaires.....	1 %	(	16 %
- Monocytes	3 %	)	
- Plasmocytes	1 %	(	
- Erythroblastes basophiles	3 %	(	
- Erythroblastes polychro-		)	
matophiles	12 %	(	28 %
- Erythroblastes acidophi-		)	
les	13 %	(	

Sur les différentes lames examinées on ne rencontre aucun mégacaryocyte .

La moëlle est donc hématopoïétique et polymorphe . Les différentes lignées sont représentées, à l'exception de la lignée mégacaryocytaire .

L'observation de l'enfant semble déceler un certain retard psychique et on note en particulier un état d'incontinence diurne et nocturne .

Les parents le reprennent à nouveau .

Pendant 6 mois, aucune prise de poids, aucune croissance, des périodes d'amélioration apparente succèdent à des périodes hémorragiques plus ou moins accentuées .

C'est un nouvel incident hémorragique qui ramène l'enfant à l'Hôpital .

La famille signale que les jours précédents le malade présentait des poussées fébriles nettes, des douleurs de l'épaule gauche .

A son entrée dans le service, on est frappé par la présence d'une pigmentation anormale de la peau . Il apparaît donc que celle-ci est apparue au cours du dernier séjour de l'enfant chez ses parents .

Pigmentation brune, de couleur régulière, sans limite très nette, avec des maxima siégeant sur la moitié gauche de l'abdomen, sur la moitié droite de la poitrine, sur la moitié supérieure du dos.

Elle donne l'impression de taches couleur café au lait, disséminées de façon irrégulière, non pas en une nappe parfaitement étendue, mais en plaques irrégulièrement confluentes laissant entre

elles quelques espaces de peau saine .

L'examen retrouve des signes de purpura localisé à la partie inférieure de la face interne de la cuisse droite, à la face interne du genou gauche .

L'épingle gauche est gonflée, tendue, douloureuse spontanément et à la palpation .

Le lendemain de l'hospitalisation, survient une épistaxis dramatique, difficile à juguler malgré les transfusions répétées et les tamponnements antérieurs .Elle entraîne un état de choc important avec pouls filant, rapide, à 120/m. et chute de la tension artérielle .

Le nombre des globules rouges est de 800.000 éléments par millimètre cube .

Le 28 Janvier 1957, après 250 cc de sang, la numération globulaire est la suivante :

- G.R. :	1.680.000	Hb :	35 %	V.G. :	1,03
- 10 % d'Erythroblastes	acidophiles				
- B.B. :	3.500				
- Polynucléaires neutrophiles :	40 %				
- Polynucléaires éosinophiles :	0 %				
- Lymphocytes :	54 %				
- Mononucléaires :	6 %				
- Monocytes :	0 %				
-					
T.S. :	8'30''				
T.C. :	14'				

L'enfant est dirigé le 7 Février 1957 dans le service du Professeur Jean Bernard .

Outre la pigmentation anormale de la peau et la présence de taches purpuriques, de petite taille , égales entre elles à la

hauteur du pli du coude droit et sur l'avant-bras gauche, il est noté :

- un aspect triangulaire de la face .

- une malformation des pouces . Celle-ci se traduit par la possibilité de les mettre en hyper-extension, mais l'opposition pouce, face palmaire des doigts, est conservée .

D'autre part, le pouce droit ^{serait} un peu plus court que le gauche .

La radiographie des mains ne met en évidence aucune malformation osseuse du massif carpien et des métacarpiens .

Il n'y a pas d'adénopathie .

La paroi abdominale est souple . Le bord inférieur de la rate serait perceptible . Cette splénomégalie modérée n'a jamais été retrouvée par la suite .

Le Professeur Jean BERNARD fait pratiquer un bilan radiologique et hématologique .

Bilan hématologique :

Numération globulaire :

-- G.R. : 3.100.000 Hb : 65 % V.G. : 1

- Forte anisocytose - Réticulocytes : 1 %

-- G.B. : 5.800

- Polynucléaires neutrophiles :	29 %	)	
- Polynucléaires éosinophiles :	1 %	(	30 %
- Polynucléaires basophiles :	0 %	)	

- Lymphocytes :	60 %	(	
- Gd lymphocytes :	6 %	)	70 %
- Monocytes :	4 %	(	

- Plaquettes : 60.000 parmm³

très rares sur lame
Agglutination nulle .

Myélogramme :

- Os ponctionné :	sternum		
- Prélèvement :	riche - polymorphe		
- On ne note pas de hiatus de maturation			
- Hénoblastes :	6 %	)	
- Promyélocytes :	2 %	(	
- Myélocytes N. :	22 %	)	
- Métamyélocytes N. :	15 %	(	72 %
- Polynucléaires N. :	20 %	)	
- Myélocytes E. :	2 %	(	
- Métamyélocytes E. :	4 %	)	
- Polynucléaires E. :	1 %	(	
- Lymphocytes :	4 %	)	
- Monocytes :	4 %	(	10 %
- Plasmocytes :	2 %	)	
- Proérythroblastes :	2 %	(	
- Erythrocytes basop. :	2 %	)	
- Erythrocytes poly-		(	18 %
dromatophiles :	4 %	)	
- Erythrocytes acidophi-		(	
les :	10 %	)	

Il n'a pas été vu de mégacaryocytes .

Etude de la coagulation :

T.S. : 13'30"

Résistance capillaire à la ventouse : 20

Plaquettes : Prélèvement sur oxalate d'NH₄ : 60.000/mm³

T.C. : 1er tube : 7 minutes .
2e tube : 9 minutes .

Temps d'Howell : Malade : 3'10"
Témoin : 2'50"

Temps de Quink : Malade : 13")
 Témoin : 12" 30 (98% :

Consommation de Prothrombine : M : 13" 70
Témoin : >1 minute

- Examen Anatomo-pathologique de moëlle osseuse :

Prélèvement médullaire à la crête iliaque .

Prélèvement suffisant .

La moëlle examinée présente une hypoplasie cellulaire : les éléments rencontrés étant presque exclusivement des globules rouges . Il n'existe pas de mégacaryocytes et les noyaux qu'on peut observer sont presque uniquement ceux des cellules graisseuses et de quelques lymphocytes .

Il n'existe aucune hyperplasie réticulaire, les vaisseaux capillaires sont dilatés, mais n'ont pas d'épaississement de leur paroi . Il n'existe pas de réaction inflammatoire .

Les spicules osseux sont normaux .

Conclusion : Moëlle presque acellulaire .

- Bilan rénal :

Examen des urines :

Urines légèrement troubles .

Culot assez important .

Dépôt muqueux .

Rares cellules épithéliales rénales .

Rares leucocytes .

Assez nombreuses hématies : 50 à 60 par champ .

Pas de cylindres granuleux ou hyalins .

Numération des hématies/minute : 35.200 hématies minute .

- Bilan hormonal :

Volume urinaire : 350ml/24 h.
17 Cétostéroïdes totaux : 0,9 mg/24 h.
17 Oxyhydrocorticoïdes : 0,8 mg/24 h.

- Recherche immunologique : (Examen pratiqué par le C.N.E.S.)

La recherche d'agglutinines irrégulières s'est révélée négative sur 5 échantillons de constitutions différentes .
Il n'y a donc pas d'anticorps, tout au moins par les méthodes habituelles .

- Examens chimiques :

Cholestérol : 1 gr 75 0/00
Calcémie : 84 mg 0/00
Phosphore : 52 mg 0/00
Urée sang : 0 gr 48 0/00

Urines : Urée 30 gr 0/00 pour un volume de 300 cc.
soit 9 gr/24heures .

Albumine ; néant .

Electrophorèse :

Albumine : 46 gr.

Alpha 1 globulines : 3
Alpha 2 globulines : 8
Bêta globulines : 8
Gamma globulines : 9

Protides totaux = 74 gr 0/00

- Examens radiologiques :

Radiographie du crâne :

Sur la voûte : impressions digitiformes nombreuses
Forme et suture normales

Radiographie des Membres :

Finesse extrême des os longs .

Urographie intraveineuse :

On ne trouve pas de rein gauche . Présence d'un double rein à droite avec deux uretères .

- Bilan neurologique :

- Electroencéphalogramme normal .
- Encéphalographie gazeuse normale .
- L.C.R. : 2,4 éléments/mm³
 - Sucre 0,46 0/00
 - Chlorures : 7 gr 0/00
 - Albumine 0,50 gr 0 /00
- F.O. normaux .
- Quotient intellectuel : 75 .

Enfant mal doué, plus que débile .

Troubles du langage : difficile à préciser .

Niveau mental probablement abaissé par absence de scolarité et par milieu rural .

L'enfant n'est pas un débile .

L'âge mental correspond à celui d'un enfant de 4 ans .

L'épreuve de fixation du chrome radioactif montre un raccourcissement de vie des globules rouges avec diminution de la production médullaire .

L'enfant reste hospitalisé pendant trois mois à Paris . Pendant cette période, l'évolution se poursuit avec des alternatives de poussées hémorragiques et fébriles .

Les numérations successives suivent la marche de l'anémie .

L'enfant est transfusé quand son état clinique et hématologique l'exige .

Un deuxième examen médullaire est pratiqué le 28 Mars 1957 :

Os ponctionné : sternum .

Dureté normale .

Étalement peu riche .

Pronyélocytes : 3 %	)	
Myélocytes	(	
neutrophiles : 17 %	)	
Métanélocytes N : 15 %	(	64 %
Polynucléaires N : 10 %	)	
Myélocytes E:10 %	(	
Métanélocytes N: 6 %	)	
Métanélocytes E: 3 %	(	
Lymphocytes : 17 %	)	
Plasmocytes : 8 %	(	25 %
Erythroblastes polydromatophiles 1	)	11 %
Erythroblastes acidophiles 10	(	

Il n'est vu que deux mégacaryocytes pour 10.000 cellules environ .

Conclusions:

Moëlle polymorphe mais de richesse moyenne .

Examen de la coagulation le 28 Février 1957 :

T.S. : 15'

Plaquettes : 35.000 mm³

T.C. : 15' - 18'

Rétraction du caillot : nulle .

Temps d'Howel : M : 4'20"
Ténoin : 2'40"

Taux de prothrombine : M : 14'50) 85 %
Ténoin : 13'50 (

Consommation de Prothrombine : M : 15"
Ténoin : 1'

L'enfant quitte le service du Professeur Jean BERNARD, sur la demande de ses parents, vers le milieu du mois de Juin, dans un état précaire .

Il revient au Centre Hospitalier Régional de Tours, le 5 Juillet 1957 pour une bronchopneumonie, mais décède quelques instants après son arrivée .

Pas d'autopsie .

TABLEAU DES NUMERATIONS GLOBULAIRES DE L'ENFANT
FAISANT L'OBJET DE CETTE OBSERVATION N° 1 .

Dates	G.R. Nombre Clon.	Hb %	V.G.	G.B.	Poly. N.	Poly. E.	Poly. B.	Lymphocytes	Monoc- nucléaires	Monocytes	Pla- quettes
5-12-56	1.500.000										
12-12-56	1.990.000			3.300	26	4	0	40	27	3	55.000
4-1-57	4.300.000	105	1,15	4.800	14	0	0	26	60	0	60.000
7-7-56	1.500.000	35	1,05	4.900	49	7	0	38	6	0	45.000
12-7-57	2.100.000	55	1,1	5.500	17	5	0	57	20	0	55.000
16-7-57	3.970.000	85	1,06	4.800							
21-7-57	4.400.000	90	1,1	4.400	40	11	0	46	3	0	45.000
1-8-56	3.130.000	65	1,02	4.400	41	3	0	49	6	1	60.000
10-8-56	4.510.000	90	0,99	4.200	40	0	0	49	11	0	40.000
25-1-57	800.000										
26-1-57	1.680.000	35	1,03	3.500	40	0	0	54	6	0	60.000
30-1-57	4.300.000	95	0,48	1.900	56	7	0	23	13	1	65.000
5-2-57	4.110.000	90	1,08	4.400	27	2	0	49	21	1	60.000
9-2-57	3.100.000	65	1,07	5.800	29	1	0	60	6	4	60.000
21-2-57	1.600.000	35	1,15	2.400	26	0	0	60	0	12	20.000
27-2-57	3.200.000	65	1,08	2.800	50	0	0	41	5	4	35.000
4-3-57	5.460.000	110	1	3.800	48	2	2	22	16	12	40.000
14-3-57	4.980.000	95	0,97	4.000	40	4	0	40	8	8	65.000
30-3-57	3.400.000	70	1	2.600	13	11	0	70	0	6	60.000
3-4-57	2.500.000	50	1	2.800	40	2	2	52	0	6	30.000
10-4-57	3.500.000	70	1	1.800	28	2	0	45	6	10	40.000
13-4-57	4.600.000	95	1	3.600	28	0	0	59	7	6	40.000
16-4-57	3.960.000	75	0,97	3.000	30	2	0	60	2	6	60.000
6-5-57	2.040.000	40	1	1.000	16	0	0	70	0	14	50.000
13-5-57	3.680.000	70	0,98	4.000	26	0	0	70	0	4	55.000

- Conclusion :

Nous avons ainsi suivi l'évolution de cet enfant pendant 18 mois . Il faut reconnaître que le diagnostic de maladie de Fanconi n'a été porté qu'un an après la première hospitalisation .

A ce moment, le syndrome infectieux et hémorragique, digestif, muqueux et cutané, oriente le diagnostic vers une hémopathie maligne à son début . Mais si les examens hématologiques peuvent laisser penser à une aplasie médullaire par la triple association d'anémie, de leucopénie et de thrombopénie, l'examen médullaire ne permet pas de confirmer cette hypothèse .

Le diagnostic de maladie de Fanconi va se faire sur la triple association de l'atteinte médullaire, de malformations et de pigmentation cutanée .

Si nous considérons les numérations, on constate que les globules rouges sont toujours en nombre très diminué, chutant rapidement après les remontées dues aux transfusions sanguines .

L'anémie oscille fréquemment vers 2.000.000, descendant à certaines périodes critiques au dessous de 1.000.000 .

Il y a une anisocytose presque constante et une hyperchromie légère . L'âge de l'enfant est un argument adjuvant pour éliminer tout syndrome biermerien ou biermeroïde, d'autant que la formule médullaire ne montre en aucun cas d'éléments mégaloblastiques .

De plus, la réticulocytose est inférieure à la normale, malgré l'anémie . C'est un signe qui, s'il renseigne surtout sur la vitesse de formation des hématies, traduit également l'absence de régénération .

La moëlle sternale, par ponction, est moins suggestive que la biopsie . Par celle-ci, on conclut à une moëlle presque acellulaire, alors que les ponctions ont toujours ramené un matériel pauvre mais suffisant .

L'anémie de Fanconi est classiquement une anémie hyperchrome .

Dans cette observation on retrouve cette valeur globulaire supérieure à 1. L'hyperchromie est forte, atteignant 1,15 au moment de la première hospitalisation, oscillant ensuite entre 1,05 et 1,10 pendant un an .

Cette baisse de l'hyperchromie, vers la normale, peut s'expliquer par la fréquence de la thérapeutique transfusionnelle ; l'enfant vit pour ainsi dire avec des globules rouges étrangers .

- La myélome aplasique infantile se signe également par une insuffisance granulocytaire .

Notre enfant présente une leucopénie avec granulopénie. Les polynucléaires neutrophiles sont entre 13 et 30 %, ce qui donne à certains moments de l'évolution, un nombre absolu d'éléments égal à 160 par millimètre cube .

La traduction clinique de cette granulopénie en furent les nombreux petits foyers infectieux . Peu graves et rapidement décapités, au début, par les antibiotiques, ils n'eurent

comme témoins que les oscillations thermiques . Mais l'exitus rapide par une bronchopneumonie en relève .

- L'évolution clinique a été dominée essentiellement par la fréquence des foyers hémorragiques :

Hémorragies nasales abondantes, fréquentes, entraînant une déperdition globulaire extrême, comme l'ont traduit la clinique et les numérations .

Les hématomes et les pétéchie se sont manifestés tout au long de l'observation . Le signe du lacet a été constamment positif, de même que le T.S. allongé .

La carence thrombocytaire est suffisante pour expliquer les troubles de l'hémostase, d'autant que les autres éléments de la coagulation ont été normaux .

De même, la consommation de prothrombine anormale est sous la dépendance de la thrombopénie, conséquence d'ailleurs de la désertion quasi totale des mégacaryocytes de la moëlle .

En fait, si la biopsie médullaire et si le test de fixation du chrome radioactif n'avaient pas démontré l'absence de formation globulaire, il eut été difficile d'être affirmatif sur l'aplasie .

Ces arguments sont en faveur du syndrome de Fanconi, ou du moins, d'une aplasie totale, d'autant que l'absence de splénomégalie, l'absence de malformation osseuse, l'absence de déperdition globulaire par un mécanisme hémolytique , permet de rejeter le diagnostic d'ictère hémolytique congénital ou d'anémie génotypique .

La maladie de Fanconi est une aplasie myéloïde qui s'accompagne de malformations congénitales et d'une pigmentation anormale de la peau .

Il est remarquable, dans ce cas, de constater l'apparition de la pigmentation, au décours de l'évolution .

Il est vraisemblable de penser que celle-ci a été progressive, mais que le séjour chez les parents n'a pas permis de constater son existence dès sa première manifestation .

Comme dans les autres observations, cette pigmentation est typique, quoique n'atteignant pas, avec élection, les organes génitaux.

L'insuffisance de développement staturo-pondéral est, dans ce cas, également très marquée . Rappelons que notre sujet de 6 ans ne pèse que 10 Kg.600 pour une taille de 92 cm .

Il n'y a pas de malformation osseuse évidente . On retrouve un aspect triangulaire de la face, ce qui n'a rien de caractéristique et une certaine modification somatique des pouces . Le droit est plus court que le gauche avec possibilité d'hyperextension .

C'est une atteinte mineure en comparaison des cas où l'on constate, soit l'absence totale, soit une syndactylie, soit un élément palmaire surnuméraire . De même, la radiographie osseuse des os de l'avant-bras est normale .

Plus intéressant et plus caractéristique (et c'est en fait la malformation majeure chez ce sujet), est l'anomalie rénale .

On ne peut que déplorer l'impossibilité qu'il y ait eue de vérification anatomique . Rappelons l'absence d'élimination du

liquide de contraste au niveau du rein gauche, avec image double au niveau du bassinot droit qui s'évacue par le canal de deux uretères .

Par l'urographie, il semble possible d'affirmer la dualité rénale gauche avec absence du rein droit et non une simple bascule de ce dernier dans la région lombaire gauche .

Nous avons noté dans l'étude des diverses observations publiées, le caractère essentiellement génital de l'affection . Mais en dehors de l'observation vraiment extraordinaire de Delage qui a trouvé une famille dont 7 membres en sont atteints, certaines ne mentionnent sa présence que sur un seul sujet d'une même lignée .

En ce qui concerne cet enfant, les autres frères et soeurs ont été examinés cliniquement et hématologiquement .

Le père et la mère, âgés tous deux de 30 ans, respectivement du groupe sanguin ORH + et ARH + ont une formule normale .

Père : 1m,63 61 Kg.

G.R. :	4.780.000	Hb :	95 %	V.G. :	0,96
G.B. :	8.100	75	1 . 0 . 5	.19	. 0 .

Mère : 1m,61 53 Kg.

G.R. :	4.690.000	Hb :	95 %	V.G. :	0,98
G.B. :	8.800	43	. 1 . 3	. 29 . 18	. 6 .

Raymond : 7 ans 1/2 21 Kg. 500 1m,19

A RH +

G.R. :	4.390.000	Hb :	90 %	V.G. :	1,02
G.B. :	6.700	. 37 . 6 . 52	. 5 . 0 .		

Du point de vue clinique, on trouve un souffle systolique avec maximum au niveau du troisième espace intercostal gauche et un claquement du deuxième bruit .

L'électrocardiogramme montre un bloc focal droit .

On peut penser à une communication inter-auriculaire .

Gérard 6 ans 14 Kg.300 1m, 19 A RH +
 G.R. : 4.360.000 Hb : 85 % V.G. : 1
 G.B. : 9.700 . 32 . 8 . 45 . 14 . 1

Serge 2 ans 10 Kg.200 0 HR +
 G.R. : 4.180.000 Hb : 85 % V.G. : 1,01
 G.B. : 7.600 45 . 2 . 35 . 16 . 2 .

Ginette 16 Kg. 500 1m,10 0 RH +
 G.R. : 4.160.000 Hb : 85 % V.G. 1,01
 G.B. : 8.700 55 . 0 . 36 . 7 . 2 .

Marc 3 mois 1/2 5 kg.510 0m,63 A RH +
 G.R. : 4.080.000 Hb : 80 % V.G. : 1
 G.B. : 10.000 . 32 . 0 . 62 . 5 . 0 .

Cette famille qui se composait de 6 enfants est donc absolument indemne de toute atteinte hématologique .

Au terme de cette première observation sur un sujet présentant une aplasie médullaire des 3 lignées, pigmentation cutanée, hypotrophie staturo-pondérale, malformation rénale et si nous considérons l'allure évolutive de la maladie, il est possible de faire les constatations suivantes :

L'anémie à laquelle on a pallié par les transfusions, semble s'accroître à mesure que l'on approche du terme final . La recharge en globules rouges est plus difficile et les numérations globulaires traduisent pour des quantités équivalentes de sang, une remontée moins évidente et plus passagère .

S'il est vraisemblable de penser que la carence médullaire évoluant, le taux des érythrocytes propres au sujet est de plus en plus minime, il est également possible de penser qu'un facteur hémolytique consécutif aux multiples transfusions se surajoute et est responsable du raccourcissement de vie des éléments rouges .

L'état général a décliné parallèlement, l'asthénie est devenue de plus en plus marquée avec une amélioration passagère après chaque transfusion .

On a pu constater, d'autre part, au décours des fréquentes hospitalisations, que la croissance tant staturale que pondérale, était d'une stabilité anormale, paradoxale pour un enfant de cet âge, normalement en pleine croissance, mais en accord avec les autres observations déjà publiées de maladie de Fanconi .

La thérapeutique essayée : le cortancyl, s'est avérée manifestement inefficace . S'il est vrai que le désir des parents, de laisser leur enfant le moins de temps possible en milieu hospitalier, n'a pas permis une médication suivie, on peut néanmoins constater qu'au long des séjours plus prolongés, il n'y a jamais eu la moindre amélioration, tant hématologique que générale .

Observation n° 2.-

ENFANT QUEN... Eliane

L'enfant naît à terme, de parents jeunes, le 21 décembre 1950, après une grossesse normale . Il est le deuxième d'une famille de 4 enfants .

Débilité manifeste à la naissance : 1 Kg. 500 .

Aucune manifestation pathologique grave au cours de la première enfance à l'exception de la varicelle et de la coqueluche dans sa 4e année .

Cependant, ses parents constatent une insuffisance de taille et de poids en comparaison de deux de ses frères et soeurs (2 filles de 9 ans et 5 ans et 1 garçon de 3 ans), tous trois bien portants, de conformation et de taille normales .

Il est à noter qu'un cousin de l'enfant (un enfant de la soeur du père) est décédé d'une leucose aigüe dans le courant de l'année 1955 (diagnostic porté dans le service du Professeur Jean BERNARD) .

Les premières manifestations pathologiques remontent au mois d'octobre 1956 alors que l'enfant est âgé de 6 ans .

Il refuse de jouer, paraît craintif, se plaint d'être toujours fatigué, maigrit et perd l'appétit .

La pâleur s'accroît en même temps qu'apparaissent des poussées fébriles, font conduire l'enfant chez le médecin de

famille qui, après avoir vérifié sa cuti, prescrit des médications antianémiques variées et prolongées .

A partir du 15 Décembre 1956, on note une aggravation de l'état général avec :

- vomissements répétés au cours de la journée,
- poussées thermiques irrégulières à 39° ,
- dyspnée - abattement - malaises - tendances syncopales,
- douleurs dans les jambes .

Le Docteur BOULARD assistant à la Clinique Infantile du Centre Hospitalier Régional de Tours, voit l'enfant le 22 Décembre 1956 .

Une numération globulaire et un myélogramme sont pratiqués aussitôt :

- Globules rouges :	800.000	Hb :	13 %	V.G. :	1
- Globules blancs :	4.200				
- Polynucléaires neutro. :		22	%		
- Polynucléaires eosino. :		3	%		
- Lymphocytes :		63	%		
- Mononucléaires ;		7	%		
- Monocytes ;		5	%		

Pas de formes anormales .

Les globules rouges présentent une anisocytose sans mégalo-
cytose, ni ovalocytose .

Myélogramme :

- Os ponctionné : sternum .
- Etallement riche .

Lignée granulocytaire : 60 %

- Myéloblastes :	1	%
- Pronyélocytes ;	12	%
- Myélocytes Neutro. :	2	%
- Myélocytes Eosino. :	2	%
- Métanyélocytes Neutro. :	9	%
- Métanyélocytes Eosino. :	1	%
- Granulocytes Neutro. :	16	%
- Granulocytes Eosino. :	7	%

Lignée agranulocytaire : 38 %

- Lymphocytes : 22 %
- Mononucléaires : 1 %
- Monocytes : 14 %
- Plasmocytes : 1 %

- Hémoblastes : 2 %

Lignée rouge - 41 % des éléments blancs .

- Erythro.Basophiles : 3 %
- Erythro.Polychromat. : 25 %
- Erythro.Acidophiles : 13 %

Mégacaryocytes :

4 éléments mégacaryocytaires sur un étalement riche en cellules .

Ce myélogramme montre une réaction cytoblastique peu intense en comparaison de l'anémie existante . Il y a quelques atypies dans la maturation des érythroblastes du genre irritatif .

Le Docteur BOULARD fait immédiatement hospitaliser l'enfant dans le service du Professeur DISBUQUOIS, à la Clinique Infantile du Centre Hospitalier Régional de Tours .

La pâleur intense de l'enfant, l'anémie sévère qui ne s'explique par aucune hémorragie, orientent le diagnostic vers une hémopathie, mais on reste frappé par l'insuffisance du développement staturo-pondéral . (Enfant de 6 ans dont la taille est de 99 cm et qui ne pèse que 12 Kg.500) .

Ce nanisme bien proportionné, s'accompagne d'un certain degré de microcéphalie (tour de tête : 47 cm) .

Faciès triangulaire avec développement abondant de la pilosité sourcilienne ; les deux sourcils formant une ligne presque

continue avec une ébauche de discontinuité au niveau de la racine du nez .

D'autre part, les cheveux se prolongent jusqu'aux sourcils et sont assez touffus .

Pilosité abondante à la partie supérieure du dos, rejoignant la pilosité capillaire .

Le front est bombé et faiblement dégagé .

La longueur des membres est bien proportionnée par rapport à celle du tronc, mais l'implantation des pouces aux mains droite et gauche est plus basse que normalement . -Opposition et mobilité normales - .

On ne trouve aucun foyer hémorragique, ni taches purpuriques ou pétéchiales .

L'enfant est pâle mais sans composante ictérique, avec cependant un teint particulier de la peau, fait d'une fine pigmentation diffuse , couleur café au lait, plus marquée en certaines régions :

- Nappe uniforme et bien nette sur l'abdomen avec des zones dépigmentées au niveau du creux épigastrique et de la région ombilicale .

- en taches disséminées dans le dos .

L'auscultation pulmonaire et cardiaque est normale .

L'abdomen est souple .

Au niveau de la région sacro-coccygienne, existe une petite fossette de 1 cm de diamètre, borgne, siège d'aucun écoulement

et dont la profondeur est d'environ 8 millimètres . On peut la considérer comme une ébauche de spina-bifida .

Le foie et la rate sont normaux .

Les aires ganglionnaires sont nettes de toute adénopathie.

L'examen de la gorge ne montre :

- ni angine, ni suppuration,
- ni saignement alvéolo-dentaire .

L'examen neurologique ne montre aucune atteinte :

- réflexes normaux,
- pas de signes de Babinsky,
- pas de signes d'atteintes pyramidales ou extra-pyramidales,
- Tension artérielle : 8,5 - 5 .
- Pas de température .

La cuti est négative et le restera jusqu'au décès .

Ainsi l'examen initial de cet enfant est entièrement négatif :

Il présente un syndrome anémique isolé .

Après traitement transfusionnel :

- le 22-12-56 - 400 cc de sang,
- le 24-12-56 - 250 cc
- le 26-12-56 - 250 cc

Quelques jours après, on pratique un nouveau bilan hématologique et clinique :

- Urée : 0,20 gr 0/00
- Bilirubine totale : 8 mg 0/00

sans bilirubine indirecte .

- Temps saignement : 8'30"
- Temps coagulation : 8'
- Légère rétraction du caillot .
- Signe du lacet négatif .

- Taux de prothrombine : 94 %
- Les dosages de la Proaccélérine, de la Proconvertine, de la Prothrombine Vraie, de la consommation de prothrombine ne sont pas pratiqués, de même que le dosage du fibrinogène .

Numération globulaire :

- | | | | | | |
|----------------------------|-----------|------|------|--------|------|
| - Globules rouges : | 2.700.000 | Hb : | 50 % | V.G. : | 1,01 |
| - Globules blancs : | 3.200 | | | | |
| - Polynucléaires neutro. : | 28 % |) | | | |
| - Polynucléaires éosino. : | 5 % | (| | | |
| - Lymphocytes : | 57 % |) | | 100 % | |
| - Mononucléaires : | 4 % | (| | | |
| - Monocytes : | 6 % |) | | | |

Plaquettes : 60.000 par mm³ .

A l'examen oculaire :

- pas de strabisme,
- astigmatisme bilatéral,
- fonds d'yeux normaux,
- papilles nettes, avec réseau veineux de calibre normal,
- champ visuel normal,
- mobilité oculaire normale .

Exploration radiologique :

Radios pulmonaire et cardiaque : normales .

Radiographies osseuses :

- aucun signe de rachitisme,
- les points d'ossification correspondent à ceux d'un enfant de 6 ans .
- au niveau de la colonne vertébrale :
sacralisation de la 5e vertèbre lombaire avec apophyseomégalie .
- au niveau du crâne :
Minceur exagérée de la voûte crânienne avec aspect en pierre ponce dans la région occipitale .
- Urographie normale .

Il faut cependant noter une petite image en accent circonflexe au niveau du bassin du rein droit, d'interprétation difficile .

Le diagnostic porté à cette époque est celui d'une anémie aplasique à sa phase initiale .

En effet, ce tableau d'anémie brutale accompagnée d'un abaissement du taux des éléments blancs et plus particulièrement des polynucléaires neutrophiles dont le nombre absolu par millimètre cube n'est que de 930 éléments, signe une atteinte de la lignée myéloïde .

L'absence d'éléments anormaux dans le myélogramme, l'absence de déviation de la lignée myéloïde, permettent de rejeter l'idée d'une leucose aigüe , dans une phase cryptique .

Il est possible également de rejeter le diagnostic d'anémie génotypique par l'absence de déformation globulaire et d'hémolyse.

Le taux des réticulocytes n'est pas augmenté et le taux de la bilirubine ne dépasse pas 10 mg 0/00 .

Trois jours après son hospitalisation, soit le 26 Décembre 1956, apparaissent les premiers symptômes de l'atteinte plaquettaire :

Apparition d'éléments purpuriques sur la face externe de la cuisse droite et sur le bras droit,

- d'ecchymoses sur la nuqueuse du voile du palais .

La numération pratiquée le 27 Décembre 1956, après transfusion de 900 cc de sang, montre un relèvement important du taux des globules rouges .

- Globules rouges :	4.430.000	Hb :	90 %	V.G. :	1,01
- Globules blancs :	4.000				
- Polynucléaires neutro. :	42 %				
- Polynucléaires éosino. :	8 %				
- Lymphocytes :	20 %				

- Mononucléaires : 30 %
- Monocytes : 0 %
- Plaquettes : 58.000

Vers le 12 Janvier 1957, s'installe en deux jours, une poussée thermique qui atteint 40° .

Température inexpliquée, ne s'accompagnant ni de douleurs ni de foyers infectieux pulmonaires ou rhinopharyngés, ni de troubles digestifs .

Cet épisode fébrile ne coïncide pas avec une transfusion.

En même temps, l'enfant présente une épistaxis importante qui va nécessiter outre un tamponnement antérieur et un traitement général (K Thrombyl, Adrénoxyl), une transfusion lente mais abondante (400 cc) .

L'enfant est mis au Cortancyl (15 mg par jour per os) et à la Bi-Pénicilline .

Poussée fébrile et Epistaxis ont entraîné une importante déglobulisation :

- Globules rouges :	2.820.000	Hb :	55 %	V/G. :	0,98
- Globules blancs :	3.800				
- Polynucléaires neutro. :		34 %			
- Polynucléaires éosino. :		0 %			
- Lymphocytes ;		50 %			
- Mononucléaires ;		12 %			
- Monocytes :		4 %			
- Plaquettes :	74.000				

- Apparition d'œchymoses sur le bord gauche de la langue et de la face interne de la joue gauche .

La température retombe à la normale après 3 jours du traitement Pénicilline-Cortancyl .

L'enfant reste hospitalisé jusqu'au 23 Février 1957 et sort, dans un état précaire, sur le désir de la famille .

Il revient le 4 Mars 1957 pour une nouvelle épistaxis importante .

Le malade présente de nombreuses ecchymoses sur le corps, des taches purpuriques sur le bord gauche de la langue et sur la partie gauche de la bouche et au niveau du cou .

Bilan hématologique du 6 Mars 1957 :

- | | | | | | |
|----------------------------|-----------|--------------------------|------|--------|------|
| - Globules rouges : | 3.140.000 | Hb : | 65 % | V.G. : | 1,04 |
| - Globules blancs : | 4.000 | Anisocytose importante . | | | |
| - Polynucléaires neutro. : | 54 % |) | 54 % | | |
| - Polynucléaires éosino. : | 0 % | (| | | |
| - Lymphocytes : | 32 % |) | | | |
| - Mononucléaires : | 14 % | (| 46 % | | |
| - Monocytes : | 0 % |) | | | |

Plaquettes : 50.000

Myélogramme du 10 Mars 1957 :

- Os ponctionné : sternum .

Etalement peu riche .

Série granulocytaire :

- | | | | | |
|----------------------------|------|---|------|--|
| - Myéloblastes : | 2 % |) | | |
| - Myélocytes neutro. : | 22 % | (| | |
| - Métamyélocytes neutro. : | 5 % |) | 43 % | |
| - Polynucléaires neutro. : | 13 % | (| | |
| - Polynucléaires éosino. : | 1 % |) | | |

Série agranulocytaire :

- | | | | | |
|------------------------------|------|---|------|--|
| - Lymphocytes : | 47 % | (| | |
| - Monocytes : | 8 % |) | 57 % | |
| - Plasmocytes : | 2 % | (| | |
| - Erythroblastes polychrona- | | | | |
| tophiles : | 37 % | (| 53 % | |
| - Erythroblastes acidophiles | 16 % |) | | |

On note d'assez nombreuses mitoses notamment parmi les érythroblastes .

Il existe quelques éléments anormaux par leurs noyaux déformés .

Quelques lymphocytes ont un cytoplasme minime .

On ne peut parler d'hyperplasie lymphoïde .

L'examen ne montre toujours ni splénomégalie, ni hépatomégalie , ni adénopathie, mais des poussées ecchymotiques et purpuriques .

L'enfant reçoit du 5 Mars 1957 au 25 Mars 1957, 700 cc de sang , puis il est dirigé le 4 Avril 1957, pour examens complémentaires, sur le service du Professeur Jean BERNARD à l'Hôpital Saint-Louis .

Numération globulaire du 4 Avril 1957 :

- Globules rouges : 3.700.000 Hb : 70 % V.G. : 0,95
avec anisocytose - polychromatophilie discrète .
- Globules blancs : 6.000
- Polynucléaires neutro. : 53 %
- Polynucléaires éosino. : 0 %
- Petits lymphocytes : 41 %
- Grands lymphocytes : 4 %
- Monocytes : 2 %

Etude de la coagulation sanguine : (5 Avril 1957)

- Temps de coagulation, 1er tube, 9'
- Temps de coagulation, 2e tube, 12'

Rétraction du caillot; nulle .

- Temps de Howell : Malade : 3' 05
Témoïn : 2' 05

- Taux de Prothrombine : 70 %
- Consommation de Prothrombine : Malade : 10" 60
Témoin : 1'
- Prothrombine résiduelle : Malade : 47")
Témoin : 1' 30 (soit 75 %
- Plaquettes : 55.000 rares et isolées .

Myélogramme :

- Os ponctionné : sternum .
Etalement polymorphe .
- Pronyéocytes : 1 %)
- Myélocytes neutro. : 19 % (68 %
- Métanyélocytes neutro. : 20 %)
- Polynucléaires neutro. : 28 % (
- Erythro. basophiles : 2 %)
- Erythro. polychronat. : 8 % (29 %
- Erythro. acidophiles : 19 %)

Erythrocytes = 1
Granulocytes 2,3

Série agranulocytaire :

- Lymphocytes : 2 %)
- Plasmocytes : 1 % (3 %

Série mégacaryocytaire ;

- Mégacaryoblastes : 1 %
 - Mégacaryocytes : 1 %
- pour 50.000 éléments médullaires environ .

Examen anatomo-pathologique de la moëlle iliaque :

Le prélèvement est suffisamment abondant .

Il s'agit d'une moëlle très pauvre en éléments cellulaires .
Les cellules graisseuses sont normales . On ne trouve aucun élément anormal, ni réaction inflammatoire, ni fibrose .

Certains vaisseaux sont bien apparents et ne présentent pas de modification de leur structure .

Les cellules mégacaryocytaires sont totalement absentes .

Conclusion : Moëlle très pauvre - non fibreuse .

Examen immunohématologique du 5 Avril 1957:

Pas d'agglutinines irrégulières à cette époque .

Un examen ultérieur pratiqué dans le courant du mois de Mai mettra en évidence des anticorps antileucocytaires et anti-thrombocytaires, vraisemblablement d'origine transfusionnelle .

Examen des urines :

- Urines légèrement troubles avec fond muqueux .
- Présence de nombreuses hénaties : 20 à 30 par champ .
- Présence de nombreuses cellules .
- Nombreux cristaux d'oxalate de calcium .
- Pas de cylindres .
- Rares leucocytes .
- Après coloration : absence de germes .

- Urée sang : 0,25 0/00
- Urée urines : 1 gr,50 0/0
- Diurèse 130 cc à 1'heure .

Electrophorèse :

- Albumine : 42 %
- Alpha 1 globuline : 2 %
- Alpha 2 globuline : 8 %
- Bêta globuline : 10 %
- Gamma globuline : 9 %

Protides totaux : 70 gr.

Etude de l'Hénoglobine :

- Recherche d'Hb foetale .
- Taux d'Hb alcaline résistante : 2,5 %
- Electrophorèse sur papier :

Migration semblable à celle de l'hénoglobine de l'adulte .

(Pr SCHAPIRA - Hôp. Enfants Malades) .

Fer sérique :

- 205 gamma %

Bilirubine : totale : 10 mg 0/00 .
 indirecte : 5 mg 0/00 .

Bilan hormonal :

- Volume urinaire : 320 ml/24h .
- 17 Cétostéroïdes totaux : 1,8 mg/24 h.
- 17 Oxy. hydro. corticoïdes : 0,5 mg/24 h.

Du point de vue clinique :

En dehors des malformations frappantes :

- faciès triangulaire,
- implantation basse des pouces,
- fossette coccygienne,
- pilosité extrême,
- pigmentation cutanée,

il est constaté également la présence de taches purpuriques très foncées, un peu soulevées, quelquefois confluentes en bouquets.

Ces taches purpuriques sont irrégulières dans le temps et dans leur localisation . Elles siègent, parfois sur toutes la muqueuse buccale, y compris la langue, où elles y sont plus rouges que noires ; on les y trouve également au niveau des membres inférieurs, réparties d'une façon fine et peu foncée .

Le signe du lacet est franchement positif . Un léger traumatisme, tel que la pose d'un garrot ou une injection médicamenteuse intramusculaire, entraîne la naissance de larges plaques ecchymotiques .

On note: la présence d'un souffle doux, irradiant vers la région axillaire et s'accompagnant d'un dédoublement du 2e bruit au foyer aortique . Il est sans doute de nature anémique .

- la persistance d'une incisive latérale en avant de la dent permanente ;

- par ailleurs, la dentition est saine et l'âge dentaire normal .

Cette période d'hospitalisation dans le service du Pr Jean BERNARD, s'est caractérisée par la présence irrégulière de purpura et de pétéchiols avec, vers le 30 Avril, un accident hématurique de courte durée, accompagné d'un syndrome fébrile et de vomissements .

L'enfant à présenté, en même temps, des douleurs aux genoux, avec gonflement et exacerbation de la douleur à la pression .

Du point de vue intellectuel, l'étude de l'enfant montre un retard assez net :

- enfant présentant une débilité légère, une absence totale de connaissances scolaires, mais rusé, avec adaptation sociale probablement meilleure que le quotient chiffré .

- opposition active au début de l'examen .

- anxiété sous jacente s'exprimant par une certaine instabilité .

Il est probable qu'une vie normale et un "rattrapage scolaire" modifieraient les scores et révéleraient un niveau réel légèrement supérieur .

Tests de coagulation du 28 Avril 1957 :

- Temps de coagulation : 1er tube : 7'
2e tube : 9'

Rétraction du caillot : 0 .

- Temps de Howell : Malade : 3'
Ténoin : 2' 30

- Taux de Prothrombine : 100 %

- Test de consommation de Prothrombine : Malade : 35"
Témoïn : 1' 30
- Prothrombine résiduelle : 85 % .

Tests de coagulation du 10 Mai 1957 :

- Temps de saignement : supérieur à 15 minutes .
- Temps de Howell : Malade : 3'30
Témoïn : 2' 45
- Taux de prothrombine : 65 %
- Prothrombine vraie : Témoïn : 31"
Malade : 34"70
- Pro-accélérine : Témoïn : 29 "
Malade : 28 " 50
- Pro-convertine : Témoïn : 35 "
Malade : 40 "
- Consommation de Prothrombine : Témoïn : 1'
Malade : 25"

Le test de fixation par le chrome radioactif montre une diminution très importante de la production médullaire et une diminution légère de la durée de vie des hématies .

Toutefois, il convient de faire des réserves en ce qui concerne la longévité des hématies étant donné que l'enfant a saigné pendant la durée de l'épreuve .

La famille désirant que l'enfant soit hospitalisé dans une ville proche de leur domicile, le retire du service du Docteur Jean BERNARD et le ramène à l'Hôpital de Tours .

Jusqu'à la fin, l'évolution clinique ne varie pas . On assiste à des alternatives d'améliorations et de poussées hémorragiques .

Les transfusions sont parfois mal supportées et suivies de

petits chocs qui se traduisent essentiellement par des clochers fébriles .

Les numérations hebdomadaires objectivent le déficit organique et les résultats transfusionnels .

L'enfant décède dans la journée du 6 Janvier 1958, d'un hémopéricarde consécutif à une ponction sternale .

L'autorisation d'autopsie n'ayant pas été accordée par la famille, on pratique chirurgicalement, deux heures après sa mort, une laparotomie exploratrice .

(Dr CORBINEAU, Chirurgien - et Dr BOULARD, assistant du service) .

On trouve une cavité abdominale normale, sans splénomégalie sans hépatomégalie, sans adénopathie mésentérique .

Pas de malformation de l'appareil digestif .

Dans la partie pelvienne de la cavité abdominale, le chirurgien découvre un utérus, les trompes et les ovaires d'aspect et de conformation normaux . On les prélève aux fins d'examen anatomo-pathologique :

Le prélèvement adressé au laboratoire est constitué par la totalité de l'utérus plus ou moins fendu à la jonction du col et du corps et par les annexes droite et gauche .

Macroscopiquement :

La cavité utérine mesure environ 28 mm de long .

Les ovaires ont une largeur de 5 mm ,
et une épaisseur de 4 mm environ .

Histologiquement :

La cavité utérine ne présente pas d'altération notable

de ses différentes portions (exocol - endocol et endomètre) .

L'examen des noyaux des cellules malpighiennes de l'exocol permet de déterminer que le sexe génétique était féminin (présence de petites masses chromatiniennes contre la membrane nucléaire d'un pourcentage important de cellules) .

Les ovaires ne montrent dans leur cortex qu'un nombre d'ovocytes et de follicules primordiaux relativement très réduit . On observe dans chaque ovaire de rares follicules en évolution .

Les trompes ne présentent pas d'altération notable .

Conclusion :

Le sexe génétique déterminé suivant les critères cytologiques est féminin .

L'appareil génital montre une organisation normale mais apparait de taille réduite .

De plus le nombre d'ovocytes dans le cortex des ovaires parait anormalement faible .

L'absence d'autre prélèvement dans une observation aussi exceptionnelle ne peut être que vivement déplorée .

TABLEAU DES NUMERATIONS GLOBULAIRES
DU MALADE AYANT FAIT L'OBJET DE LA 2e
OBSERVATION

	G.R.	Hb	V.G.	G.B.	Poly. Neutro.	Poly. Eosino.	Lymphoc.	Mononu- cléaires	Mono- cytes	Plaquette
22-12-56	800.000	18 %	1,12	4.200	22	3	64	7	5	60.000
26-12-56	2.700.000	50 %	0,90	3.200	28	5	57	4	6	60.000
27-12-56	4.480.000	90 %	1,02	4.000	42	8	20	30	0	58.000
3-1-57	5.400.000	105 %	0,96	4.200	28	0	32	34	6	
11-1-57	4.380.000	95 %	1,10	7.600	63	2	28	7	0	
16-1-57	2.820.000	55 %	1	3.800	34	0	50	12	4	74.000
18-1-57	3.910.000	80 %	1,01	4.700	15	7	77	1	0	
5-11-57	4.800.000	90 %	0,93	6.000	21	0	75	4	0	
9-11-57	4.720.000	90 %	0,96	6.500	52	0	30	16	2	
20-11-57	3.720.000	70 %	0,97	4.800	31	0	44	21	4	
21-11-57	3.620.000	75 %	1,04	3.800	37	1	59	3	0	
6-3-57	3.140.000	65 %	1,04	4.000	54	0	32	14	0	50.000
13-3-57	4.400.000	85 %	0,96	6.800	49	0	40	11	0	88.000
21-3-57	3.250.000	70 %	1,09	4.300	46	0	43	10	1	60.000
28-3-57	4.080.000	75 %	0,94	6.900	20	0	72	8	0	50.000
19-4-57	1.600.000	35 %	1,04	4.000	55	2	35	0	8	45.000
23-4-57	3.220.000	65 %	1	2.000	32	4	56	0	8	55.000
29-4-57	4.000.000	80 %	1	2.200	32	2	44	8	14	50.000
2.5.57	3.860.000	75 %	1	2.200	53	3	33	4	6	20.000
10-5-57	4.440.000	90 %	1,03	4.000	28	2	50	12	8	
1-6-57	3.800.000	75 %	1	3.200	12	2	78	0	8	60.000

	G.R.	Hb	V.G.	C.B.	Poly. Neutro.	Poly. Eosino.	Lympho- cytes	Mononu- cléaires	Monocytes	Plaquette
15-6-57	4.040.000	85 %	1,05	5.600	44	1	41	14	0	20.000
21-6-57	3.280.000	65 %	1	4.800	5	0	86	9	0	40.000
27-6-57	4.560.000	90 %	1	4.700	15	11	59	21	2	96.000
3-7-57	3.300.000	60 %	0,93	3.400	15	0	76	7	2	92.000
10-7-57	2.440.000	40 %	0,90	2.400	26	0	64	10	0	20.000
16-7-57	2.490.000	60 %	1,20	3.900	40	0	46	14	0	60.000
23-7-57	2;180.000	40 %	0,96	5.500	37	0	54	8	1	60.000
31-7-57	4.210.000	85 %	0,90	4.300	21	1	53	25	0	16.000
10-8-57	2.400.000	55 %	1,10	3.500	20	2	76	2	0	68.000
16-8-57	5.040.000	100 %	0,99	3.300	40	2	19	39	0	68.000
21-8-57	1.950.000	40 %	1,03	3.400	28	3	64	4	1	
24-8-57	4.740.000	90 %	0,95	3.500	23	0	56	16	5	18.000
29-8-57	2.720.000	55 %	1,01	3.200	41	1	51	7	0	26.000
3-9-57	3.640.000	75 %	1,02	3.800	20	0	68	10	0	20.000
11-9-57	3.900.000	85 %	1,07	4.100	32	1	60	7	0	40.000
16-9-57	3.890.000	80 %	1,02	5.900	21	0	78	1	0	44.000
24-9-57	3.280.000	60 %	0,94	4.800	32	0	62	6	0	38.000
1-10-57	2.500.000	50 %	1	5.600	17	0	79	44	0	40.000
8-10-57	3.410.000	70	1,01	3.900	16	3	60	18	3	32.000
19-10-57	4.280.000	85 %	0,99	4.500	16	1	60	20	3	90.000
29-10-57	3.600.000	70 %	0,97	4.600	10	0	63	25	0	48.000
7-11-57	3.550.000	60 %	0,90	5.100	17	2	74	7	0	50.000
14-11-57	2.460.000	40 %	0,90	6.000	12	1	85	2	0	50.000
23-11-57	2.800.000	60	1,03	3.000	20	1	51	24	4	40.000
2-12-57	3.520.000	75 %	1,05	3.300	11	1	75	12	1	28.000
9-12-57	3.280.000	70 %	1,05	2.600	44	0	43	13	0	30.000
31-12-57	3.600.000	65	0,92	2.200	27	1	51	20	1	

- C O N C L U S I O N -

La triple atteinte des lignées érythrocytaire , granulocytaire et thrombocytaire permet de classer ce cas dans la famille des aplasies médullaires .

Son association à des signes cliniques particuliers permet, en outre, de le considérer comme une myélose aplasique infantile .

En effet, on y retrouve la majorité des caractères mentionnés dans les observations publiées à ce jour de la maladie de Fanconi .

La maladie est apparue à l'âge de 6 ans, après une première enfance normale mais hypotrophique (1 Kg. 50 à la naissance 0 m,99 et 12 Kgs au moment de la première hospitalisation) .

L'atteinte de la lignée rouge a été le signe révélateur puisque ce sont les symptômes anémiques : pâleur - asthénie - torpeur - abattement - qui ont amené les parents à consulter .

La survie n'est, en fait, assurée que par les transfusions sanguines .

L'enfant reçoit en un an, un peu plus de 7 litres de

sang . Dans l'intervalle des transfusions son état s'aggrave : la fatigabilité augmente, son entrain diminue et l'appétit disparaît .

Au cours même de l'hospitalisation, cette aggravation se manifeste par la nécessité, à partir du mois d'août 1957, de transfuser plus fréquemment et plus abondamment :

- 6 transfusions en décembre 1957, d'un total de 1.290 cc .

La réticulocytose est pour ainsi dire absente, inférieure à 1 % dans une anémie où le taux des globules rouges est inférieur à 1.000.000 .

De même que ce phénomène régénératif est absent, de même on peut noter l'absence d'anisocytose notable et de polychromatophilie, qui indiquerait la hâte de l'organisme à pallier à ses pertes .

Du point de vue médullaire, aucun signe compensateur .

Dans les premières ponctions sternales, il persistait une certaine production médullaire érythroblastique puisque les taux ont été respectivement, les 22 Décembre 1956 et 10 Mars 1957, de 43 et 53 éléments rouges, pour 100 éléments blancs .

Ces taux sont insuffisants en regard de l'anémie . Associés à des signes d'irritation médullaire (déformation des noyaux), ils signent la carence de l'organisme .

Le test au chrome radioactif est venu la confirmer .

Du point de vue sanguin, signalons un facteur en faveur de l'anémie de Fanconi : l'augmentation de la valeur globulaire .

Celle-ci, au cours de la maladie, a toujours été égale

ou supérieure à 1. Evidemment, ce n'est pas l'augmentation spectaculaire de la maladie de Biermer, ce n'est qu'une macrocytose discrète, continue, disparaissant après les transfusions .

Dans la myélose infantile aplasique de Fanconi, la carence des trois lignées myéloïdes est associée .

Dans notre observation, nous avons un taux leucocytaire oscillant entre 3.000 et 4.000 éléments par millimètre cube, atteignant parfois des valeurs extrêmes .

De même, que pour la lignée rouge, nous pouvons y constater une aggravation, à mesure que l'on approche de l'issue fatale .

Cette leucopénie est en fait une granulopénie et nous y voyons parfois un nombre absolu de granulocytes extrêmement faible : 330 éléments par mm³ le 2 décembre 1957 - 460 éléments le 29 Octobre 1957 .

L'éosinophilie, signalée dans de nombreux cas de Maladie de Fanconi, n'existe pas dans notre observation .

La moëlle sternale traduit l'insuffisance myéloïde en montrant un pourcentage abaissé des éléments granulocytaires et une augmentation apparente du taux des éléments nononucléés .

A aucun moment, on n'a pu noter une hyperplasie des organes lymphoïdes . Tout au cours de l'évolution, la rate, le foie, les ganglions superficiels ou profonds ne se sont jamais hypertrophiés.

Cependant l'enfant n'a jamais eu de syndrômes infectieux . Les poussées fébriles n'ont jamais été accompagnées de foyers décelables .

Dans cette deuxième observation, il n'y a jamais eu d'hé-

morragies graves . Il est à noter, néanmoins, une ou deux poussées épistaxiques et surtout la présence, pour ainsi dire permanente, d'ecchymoses et de pétéchiés .

La coagulation était atteinte uniquement par son temps plaquettaire .

Les dosages des facteurs connus de la coagulation : Prothrombine - Proconvertine - Proaccélérine- ont montré des taux normaux .

Le fibrinogène était suffisant pour former le caillot, dont la rétraction était nulle .

Le taux extrêmement bas des plaquettes, inférieur à 50.000 éléments par millimètre cube, suffit à expliquer l'absence de consommation de la Prothrombine . (Le test plaquettaire de Biggs et Douglas n'a pas été pratiqué) .

La biopsie médullaire et les différentes ponctions sternales ont montré tout au cours de l'évolution, une désertion quasi-totale de la moëlle par les mégacaryocytes .

Moëlle et sang traduisent donc une anémo-leucie hémorragique et ce sont essentiellement les signes associés qui vont permettre de classer cette aplasie dans le groupe des myéloses infantiles familiales :

Au premier chef, la pigmentation cutanée caractéristique, (café au lait), s'étendant en nappe discontinue et dont l'époque d'apparition n'a pu être retrouvée, est un des éléments majeurs du diagnostic .

Il est facile d'éliminer un syndrome addisonien -le dosage des 17 cétostéroïdes est normal pour un enfant de cet âge- d'autant que jamais une maladie d'Addison ne s'associe à des phénomènes aplasiques .

Ensuite l'hypotrophie de l'enfant -0 n,99 pour 12 Kgs au moment de son hospitalisation- hypotrophie de longue date remarquée bien avant les premiers syndromes cliniques par les parents .

En troisième lieu, la microcéphalie associée au développement triangulaire de la face .

Enfin, l'implantation basse des pouces, qui ne s'accompagne pas cependant d'inopposition avec la paume ou les autres doigts .

Ces quatre signes ont été signalés à plusieurs reprises dans les observations antérieures publiées par les différents auteurs .

En dehors de ces malformations classiques, nous avons retrouvé :

- la présence d'une fossette coccygienne,
- une anomalie de la 5e vertèbre lombaire, avec sacralisation,
- une image calicienne du rein droit à l'urographie intraveineuse,
- un développement pileux très marqué -pilosité sourcilière et capillaire descendant dans le dos, sans association avec un syndrome cushingoïde * .

Du point de vue chimique, il a été mis en évidence un symptôme signalé récemment dans la maladie de Fanconi ; l'hyper-

glycémie légère à 1 gr 300/00 et la perturbation du test à l'hyperglycémie provoquée . (Augmentation de l'aire du triangle) .

De même le fer sérique est à 208 gammas pour 1000.

Par ailleurs, l'étude de l'hémoglobine, de la résistance osmotique, concurremment au résultat de la fixation du chrome radioactif, permet d'éliminer du diagnostic, toute possibilité d'ictère hémolytique ou l'hémoglobinoase .

Le diagnostic de Maladie de Fanconi étant posé sur :

- le dyndrôme aplasique à tendance hyperchrome,
- l'hypotrophie,
- les diverses malformations,

il convient d'examiner les signes inaccoutumés .

Il a été trouvé chez cet enfant un retard du développement intellectuel d'intensité moyenne . Ce déficit est-il un argument en faveur de la maladie de Fanconi ? On ne le sait pas encore actuellement .

En effet, des quelques observations publiées à ce jour qui font mention du quotient intellectuel, on ne peut conclure .

D'autre part, il ne faut pas oublier que ces tests jugent des enfants qui sont supposés mener une vie normale .

Plus importants comme facteurs de doute sont :

- l'atteinte unique dans la lignée,
- le sexe de l'enfant .

Cependant, il est un facteur qui pourrait expliquer le caractère sporadique de ce cas; c'est que deux enfants ne semblent pas issus du même père que les autres .

En effet, le Père est du groupe :

O Rh + (CCDee) N + P -

La mère :

B Rh + (CcDee) N + P +

Les enfants :

Alain :

A Rh + (CcDee)) M + N + P +

Nicole :

O Rh + (CCDee) N + P -

Gilda :

O Rh + (CcDee) N + P -

Eliane :

O Rh + (CcDee) M + N + P +

Nous avons pour Alain deux présomptions pour exclure la paternité réelle du père légitime :

- le facteur A et le facteur M présents chez cet enfant et absents chez le père et la mère .

Un enfant du groupe A doit nécessairement avoir un parent possédant le facteur A, de même qu'un enfant possédant le facteur M doit nécessairement avoir un de ses parents possédant ce facteur .

En ce qui concerne notre malade, nous nous sommes aperçus , trop tard pour faire une enquête approfondie, de l'impossibilité d'attribuer au père légitime, la paternité réelle de cet enfant de par la présence du facteur M absent ^{aussi} chez le père et chez la mère . (tous deux du groupe N N) .

Les numérations globulaires des autres enfants, pratiquées au moment de la première hospitalisation de notre malade, ont montré :

Gilda - 5 ans :

- Globules rouges :	3.900.000	Hb :	80 %	V.G. :	1
- Globules blancs :	8.900				
- Polynucléaires neutro. :	47 %				
- Polynucléaires éosino. :	10 %				
- Lymphocytes :	34 %				
- Mononucléaires ;	9 %				
Monocytes :	0 %				

Nicole - 9 ans :

- Globules rouges :	3.920.000	Hb :	75 %	V.G. :	0,96
- Globules blancs :	6.900				
- Polynucléaires neutro. :	50 %				
- Polynucléaires éosino. :	0 %				
- Lymphocytes :	39 %				
- Mononucléaires :	11 %				
- Monocytes :	0 %				

Alain - 3 ans :

- Globules rouges :	4.180.000	Hb :	75 %	V.G. :	0,91
- Globules blancs :	7.900				
- Polynucléaires neutro. :	57 %				
- Polynucléaires éosino. :	5 %				
- Lymphocytes :	25 %				
- Mononucléaires :	13 %				
- Monocytes :	0 %				

L'aspect clinique de tous ces enfants était normal .

- Pas de troubles staturo-pondéraux,
- Pas d'anomalies sonatiques externes .

Le sexe de l'enfant a été pendant longtemps un problème .

L'hypothèse d'un sexe génétique différent du sexe apparent avait été soulevée mais l'observation anatonique de l'utérus a permis de lever le doute à ce sujet .

Il ressort cependant des observations déjà publiées que

des cas de maladie de Fanconi avaient été diagnostiqués chez des sujets de sexe féminin .

Il s'agit donc d'une myélose aplasique infantile, s'étant manifestée à l'âge de 6 ans par une anémie aplasique avec leucopénie, hypogranulocytose, thrombocytopénie, syndrome hémorragique,

- chez une enfant présentant un nanisme congénital,
- une pigmentation brunâtre des téguments, que l'on peut attribuer à une accumulation de mélanine et de discrètes malformations congénitales .

Du point de vue thérapeutique, en dehors des transfusions sanguines qui ont été pratiquées, au début, deux fois par mois, vers la fin, deux fois par semaine, l'enfant a été traité au Cortancyl à la dose de 15 mg par jour, 4 jours par semaine .

Il est à noter, que du point de vue évolutif, ce traitement n'a apporté aucune amélioration . L'enfant a grandi de 4 cm en 12 mois - le poids a augmenté de 2 Kgs en 1 an, mais il faut vraisemblablement faire la part de la rétention sodée consécutive à ce traitement de longue durée .

- RESUME DE QUELQUES OBSERVATIONS DEJA PUBLIEES
DANS LA LITTERATURE MONDIALE -

Nous avons relevé dans les diverses publications mondiales quelques observations que nous rapportons ici .

Laissant volontairement de côté les descriptions et les données hématologiques, nous avons fixé de préférence, notre attention sur les diverses malformations somatiques et sur les caractères particuliers qui se sont présentés .

OBSERVATIONS DE FANCONI -

Fanconi, en collaboration avec Naegeli isolent en 1927, une nouvelle entité hématologique .

L'évolution de ces trois cas se fait en 16 à 26 mois, quelles que soient les tentatives thérapeutiques .

le 1er cas .- Il concerne un enfant de 5 ans 1/2 .

- Bâleur - Nanisme - 99 cm 13 Kgs 500 .
- Tour de tête : 42 cm 5
- Pigmentation cutanée brune aux cuisses, au scrotum .
- Strabisme - Dilatation du coeur avec souffle diastolosystolique.
- Anémie à 1.000.000 de globules rouges avec leucopénie .
- Au fond d'oeil, petites hémorragies rétiniennes .

le 2e cas .- concerne le frère du précédent .

- Décès à 7 ans .

- A l'âge de 2 ans, on remarque la pigmentation cutanée de teinte brune .
- Hypotrophie staturo-pondérale :
102 cm de taille Poids : 15 Kgs.
- Tour de tête : 44 cm 5 Tour de poitrine : 51 cm.
- Du point de vue osseux, il est noté des os graciles, des empreintes digitiformes sur la voûte crânienne, des points d'ossification normaux à l'exception de ceux du corps .
- Léger strabisme - Fonds d'yeux normaux .
- Dents cariées .
- Gros coeur avec souffle systolique .
- T.A. : 116 - 55 mm
- Atrophie des organes génitaux et des testicules .
- Réflexes vifs .
- Intelligence normale .

Du point de vue sanguin, Fanconi remarque, outre l'anémie et la leucopénie, une thrombopénie à 29.000 éléments/mm³, une absence de rétraction du caillot, une bilirubinémie normale à 12,5 mg 0/00 .

le 3e cas .- concerne le frère des deux autres -

- Taille : 91 cm.
- Tour de tête : 42 cm .
- Intelligence normale .
- Pigmentation brune sur les parties découvertes .
- Petites hémorragies cutanées - Epistaxis .
- Léger strabisme - Existence d'une troisième paupière .
- Le pavillon de l'oreille est très peu développé, aplati et n'a pas de lobule .
- Le foie et la rate sont normaux .
- Les testicules sont petits .
- Les réflexes sont vifs .
- Aux Fonds d'yeux, on note la présence de pigments bruns et, près de la papille gauche, une légère hémorragie .
- Aux numérations, on note une éosinophilie prononcée .

Dans ses conclusions, Fanconi insiste sur les caractères communs et pose le diagnostic sur une tétrade spécifique .

- caractère familial de l'affection .
- empreinte constitutionnelle .
- aspect hématologique perniciosiforme myélo aplasique .
- malformations somatiques .

Au cours des vérifications anatomiques, aucune altération pathognomonique n'est retrouvée, en dehors des signes de transfor-

nation graisseuse de la moëlle .

OBSERVATION DU DOCTEUR UEHLINGER -

ZURICH 1929

Le Docteur UEHLINGER étudie le cas d'un garçon de 7 ans .

Le développement a été normal dans la première enfance .

Dès la naissance, on a remarqué une malformation de l'oreille externe et interne (voix basse non perçue mais la perception osseuse est bonne) .

L'affection se révèle vers l'âge de 5 ans, par :

- de nombreuses épistaxis, des ecchymoses, des hémorragies, des hémoténèses, du moelena .
- Taille 1 m 35 .
- Tour de tête : 49 cm .
- La peau est mate, pâle avec une forte pigmentation brune .

Celle-ci est plus accentuée aux aisselles, autour des seins et de l'ombilic, au scrotum, à la face antérieure des genoux et dans les creux poplités .

- Absence de pouce à la main gauche + atrophie du pouce à la main droite dans opposition possible .
- Dents cariées .
- Testicules très petits avec verge minuscule et phymosis .
- Réflexes vifs .

L'autopsie met en évidence une série de malformations :

- l'hypophyse est de la grosseur d'un pois .
- le foie est légèrement hypertrophié et présente des signes de dégénérescence graisseuse .
- le rein droit, l'uretère, la vésicule séminale, l'épididyme et le testicule droit sont absents .
- le coeur présente des hémorragies en stries sur le péricarde .
- le poulmon droit est seulement séparé en lobe inférieur et supérieur . La limite du lobe moyen est indiquée par une simple fente transversale .
- le poulmon gauche n'est divisé en deux que par la présence d'un seul sillon .
- le bassinnet du rein gauche est double .
- le fémur droit est empli de moëlle jaune dans sa moitié

supérieure .

OBSERVATION DE LOWEN -

A 9 ans, ce garçon a présenté une anémie hyperchrome .
Vers 14 ans, une forte pigmentation cutanée`accompagne une
anémie intense avec leucopénie et thrombopénie .

L'autopsie met en évidence :

- une hypoplasie testiculaire,
- une malformation rénale,
(absence de rein -de l'uretère gauche)
- une malformation palmaire caractérisée par l'absence
du 1er métacarpien .

Les autres enfants de cette famille sont normaux .

OBSERVATION DE P.E. WEIL -

En 1938, P.E. WEIL publie deux cas d'anémie de Fanconi .

Le premier concerne un jeune garçon de 7 ans qui, après
une enfance normale, présente une pâleur avec un syndrome hémorra-
gique :

- épistaxis - ecchymoses buccales et corporelles .
- une pigmentation brônâtre des flancs, du pubis, des
organes génitaux .
- asthénie - amaigrissement .

L'examen clinique montre :

- un testicule gauche mou et tout petit . Le droit n'est
pas retrouvé .
- un souffle extra-cardiaque probablement anémique,
comme le montre la numération globulaire .

Le deuxième cas concerne un enfant de 13 ans dont l'aspect
est adiposo-génital .

- poids 38 Kgs 450 Taille 1m, 39
- l'obésité manifeste se traduit par des bourrelets
gras au tronc et au bassin, un double menton et des seins
très volumineux .
- les membres paraissent normaux .

Cette obésité, d'après les parents, serait apparue au même moment que la pâleur .

Les téguments sont très pigmentés, surtout au niveau des flancs, au pubis, aux organes génitaux .

On ne retrouve pas à la palpation, le testicule droit .
Le testicule gauche est mou et situé à la sortie du canal inguinal .

La tête a un volume normal .

A l'auscultation, on note un souffle extra-cardiaque au niveau de la pointe .

- le foie et la rate sont normaux .
- le signe du lacet est positif + + + .
- T.C. : 12' sans rétraction du caillot .
- T.S. : 15'

L'évolution est longue et suivie pendant 3 ou 4 ans et P.E. WEIL constate une amélioration par un traitement d'extrait glandulaire .

OBSERVATION DE HJORTH (1940) :

Elle concerne un frère et une soeur d'une famille de 7 enfants .

Le garçon présente une malformation du pied à la naissance .
Vers l'âge de 8 ans, un syndrome aplasique apparaît (anémie hyperchrome - leucopénie - diathèse hémorragique par thrombopénie)

Toutes les tentatives thérapeutiques restent vaines et l'enfant meurt dans un état septicémique .

A l'autopsie, on trouve des suffusions hémorragiques sur de nombreux organes, une dégénérescence graisseuse de la moëlle des fémurs, une atrophie marquée du thymus et des testicules .

La sœur présente une luxation congénitale de la hanche . Les signes cliniques et hémato-logiques sont identiques à ceux de son frère .

Les transfusions sanguines permettent une survie appréciable . Quelque 4 ans après la découverte de la maladie l'enfant vit encore.

OBSERVATION DE DACIE et GILPIN -

Les parents sont normaux . La famille comprend trois filles qui sont normales et deux garçons qui sont malades . Une cousine de ces enfants est morte à 12 ans d'une anémie aplasique .

Le premier cas est reconnu à 10 ans .

Le syndrome anémique s'extériorise par la pâleur, le syndrome neutropénique se traduit par une pyorrhée alvéolo-dentaire ;

Le syndrome thrombopénique, par de fréquentes épistaxis et des pétéchies .

Dans les deux premières années de la maladie, les auteurs constatent un arrêt de la croissance et une pigmentation cutanée brunnâtre .

À l'autopsie, il n'y a qu'un rein unique en fer à cheval .

Le deuxième cas, se présente sous le tableau classique . La splénectomie entraîne une amélioration de la formule hémato-logique et une longue survie .

CAS DE ZEILWEGER et de ZOLLINGER :

Concerne un enfant de 12 ans et demi .

Dès la naissance, on remarque une forte pigmentation du

thorax et des organes génitaux .

A 12 ans, la pâleur croissante, les douleurs articulaires, une asthénie progressive, des vomissements, des douleurs hypogastriques et rétro-sternales, amènent l'enfant à être hospitalisé .

Il présente un nanisme harmonieux :

- la pigmentation cutanée est dense, parsemée de toutes petites taches de vitiligo, de la taille d'une lentille .
- la pigmentation s'étend sur la nuqueuse jugale .
- la nuqueuse de la langue est épaissie .
- les testicules sont en place mais leur taille est égale à celle d'un pois .
- les réflexes sont vifs .
- la radiographie du crâne montre de nettes empreintes digitiformes sur la voûte .
- l'évolution se remarque par des hémorragies rénales, des hématuries, des épistaxis .

A l'autopsie, on note un hypogénitalisme avec hypoplasie de la prostate, des vésicules séminales .

La moëlle des os longs est grasseuse, celle du sternum, des côtes et des vertèbres est atrophique .

La diathèse hémorragique touche tous les organes (péricarde, endocarde, poulons, dure-mère et pie-mère, péritoine) . On trouve des suffusions hémorragiques importantes au niveau des bassinets rénaux, de l'hypophyse, de la nuqueuse intestinale .

On trouve des signes d'hémossidérose au niveau du foie et de la rate .

OBSERVATION DE ESSEN, SUESS, DAMESHEK -

Dès la naissance, on remarque des malformations des mains : absence du pouce droit, le gauche étant constitué par un os unique,

rudimentaire, sans véritable articulation avec le premier métacarpien .

A 7 ans, apparait la pâleur et la pigmentation brune de la peau .

Le poignet droit ne présente que 5 noyaux d'ossification sur huit et le radius est plus court que le cubitus correspondant . Celui-ci d'ailleurs par rapport au cubitus gauche est également de taille inférieure .

La main est déviée vers le radius .

Cette fillette présente une hypoacousie .

La malade subit une splénectomie à 13 ans . Celle-ci amène une amélioration passagère de l'anémie mais n'a aucun effet sur le taux des plaquettes et des globules blancs .

OBSERVATION DE ROHR -

Cette observation particulière concerne deux frères âgés de 24 ans et 20 ans .

Le premier cas apparait au décours d'une poliomyélite et s'annonce par une asthénie, des douleurs osseuses, une pâleur croissante .

Les premières manifestations hémorragiques sont occasionnées par une extraction dentaire .

La pigmentation grisâtre de la peau prédomine au visage .

Il est signalé ensuite des pétéchie sur la langue et dans la bouche, des hémorragies au fond de l'oeil .

La moëlle qui, au début, était riche, devint progressivement grasseuse, acellulaire avec quelques cellules réticulaires et

plasmocytaires .

C'est à 20 ans que le frère présente les premières manifestations pathologiques (douleurs osseuses, infiltrat pulmonaire éosinophilique, diathèse hémorragique) .

Une splénectomie est pratiquée après 70 transfusions et donne une stabilisation satisfaisante .

La pigmentation caractéristique est retrouvée également dans cette observation, avec un certain degré d'infantilisme .

Pour ROHR, ces deux cas seraient l'aspect de la maladie de Fanconi chez l'adulte et il les interprète comme le résultat d'une réactivité pathologique héréditaire du système réticulo-endothélial probablement dûe à un phénomène allergique .

OBSERVATION DE FEUILLEN -

Chez un enfant de 6 ans, FEUILLEN trouve une anémie hyperchrome avec granulopénie et syndrome hémorragique .

Le pouce droit ne présente qu'une seule phalange, accompagnant une insuffisance staturo-pondérale extrême .

La pigmentation cutanée est maxima sur l'abdomen, à la face interne des cuisses, sur les organes génitaux (le testicule gauche est atrophique) .

OBSERVATION DE DIAMOND -

Enfant de 4 ans qui présente des anomalies multiples du squelette :

- absence bilatérale des radius et des pouces,
- syndactylie,
- anomalie du système génito-urinaire (cryptorchidie - rein en fer à cheval) .

L'évolution est rapide, en un an environ, pendant laquelle on assiste à la transformation de la moëlle qui d'hyperplasique devient hypoplasique .

La spéléctomie, dans ce cas, n'amène aucune amélioration, même transitoire .

OBSERVATION DE BAUMLINN -

Vers l'âge de 13 mois commencent à apparaître des ecchymoses spontanées . Le syndrome hémorragique se complète par l'apparition des épistaxis . Vers 18 mois, la pigmentation cutanée apparaît au niveau du front et s'étend par la suite au reste du corps .

A 4 ans, l'insuffisance staturo-pondérale est manifeste ; les testicules sont atrophiques, petits et leur volume est semblable à celui d'un enfant de deux ans .

L'urographie intraveineuse objective une absence d'élimination par le rein gauche .

Les radiographies du crâne montrent l'existence de plages plus claires donnant un aspect nuageux .

OBSERVATION DE BEAUTYMAN -

Beautyman rapporte l'observation d'une fillette de 8 ans qui présente diverses anomalies :

- luxation congénitale de la hanche, strabisme, légère surdité, retard psychique, fossette sacro-coccygienne .

Les parents sont cousins germains .

OBSERVATION ^{de} SYLVER, BLAIR et KEMPE -

C'est vers 7 ans que l'on remarque un certain degré d'énémie et une insuffisance staturo-pondérale .

A 8 ans 1/2 apparaît une coloration olivâtre de la peau .

On note une nette microphthalmie (fentes palpébrales étroites et obliques), la présence d'une troisième paupière .

Les mains sont courtes, larges avec syndactylie des 2e et 3e doigts .

D'autre part, l'articulation phalengio-phalengienne du pouce droit est bloquée .

Les seins sont développés alors que le développement sexuel n'est pas même ébauché .

L'hypoplasie médullaire est apparue après un stade d'hyperplasie .

OBSERVATION DE LEVY -

Mes grands-pères sont cousins germains .

Le premier enfant de cette famille présente plusieurs anomalies :

- à l'âge de 2 ans 1/2, il a subi une intervention chirurgicale correctrice pour atrésie des conduits auditifs .

- à 6 ans 1/2, il n'en persiste pas moins un certain degré

d'hypoacousie .

- l'enfant est pâle, mais il y a une composante brunâtre dans la couleur de la peau ; il existe des taches couleur café au lait et du vitiligo au niveau de la ligne axillaire droite .

- le pouce droit est relié à la main par une simple liaison cutanée .

À la radiographie, on constate l'absence de métacarpien correspondant avec la présence d'une phalange rudimentaire .

D'autre part, on constate aussi que le nombre des points d'ossification sont réduits en nombre aux deux poignets .

Dans cette observation, l'intelligence de l'enfant semble supérieure à la normale .

Après 14 mois d'évolution, l'enfant meurt . À l'autopsie on trouve des foyers hémorragiques disséminés dans tous les organes, aussi bien nerveux que sensoriels ou digestifs .

On ne retrouve pas le rein droit mais le gauche est hypertrophié et présente un uretère double .

Le deuxième frère est hospitalisé en 1946 dans sa sixième année . La numération globulaire était normale en 1941 au moment où le premier cas de la famille était découvert .

Cet enfant présente lui aussi des taches de vitiligo et des zones d'hyperpigmentation .

La tête est petite et les yeux plus fermés que normalement

La mort arrive 10 mois après le début de l'évolution par aggravation du syndrome anémique et de la diathèse hémorragique .

OBSERVATION de SANSONE et GRISALLI -

Premier cas :

- Enfant de six ans poids 12 Kgs Taille 93 cm
- le teint est cireux, les muqueuses sont pâles .
- on trouve l'hyperpigmentation brune au niveau du cou, des aisselles, des aines, des creux poplités .
- au niveau du thorax, un réseau veineux superficiel, de nombreux noevi, attirent l'attention .

Il n'y a pas d'aréoles mammaires .

La paume de la main est aplatie par l'hypotrophie des muscles de l'éminence thenar et hypothenar . On ne sent pas, à la palpation, le premier métacarpien droit .

Le pouce gauche est rudimentaire et n'a ni mouvements actifs ni mouvements d'opposition .

L'enfant a les pieds plats et les muscles sont tous hypotrophiques et hypotoniques .

L'appareil uro-génital est atteint : les testicules sont à l'orifice des canaux inguinaux mais de taille infime . Le pénis est atrophique avec hypospadié .

Les réflexes rotuliens sont vifs avec tendance au clonus .

Le quotient intellectuel est très abaissé : (45), ce qui correspond à un enfant de deux ans et demi .

L'examen oculaire montre un strabisme et des deux côtés, des papilles grisâtres à contours flous .

Les radiographies objectivent une position légère des cols fémoraux en coxa vara, l'absence de points d'ossification au niveau des trapèzes et des trapézoïdes, l'hypoplasie du premier métacarpien droit .

Les urographies montrent un retard dans l'opacification du bassinet droit et un aspect hydronephrotique .

A gauche, il n'y a pas d'élimination et par le rétropneumopéritoine on s'assure de l'absence du rein gauche .

La vessie est formée de deux globes allongés dans le sens antéro-postérieur qui se remplissent normalement .

Deuxième cas :

Cette observation est intéressante, essentiellement par les malformations des membres supérieurs .

Les avants-bras sont raccourcis et d'un côté le radius est absent .

Les mains sont déviées et les pouces sont d'un côté absent de l'autre, atone .

L'hypoacousie accompagne les malformations des conduits auditifs .

La peau présente une coloration brunâtre avec accentuation au niveau des aréoles mammaires, de la ligne blanche, du scrotum, de la région péri-anale .

Les organes génitaux sont hypoplasiques .

OBSERVATION DE LUDWIG, BARTL et TOSZEGI -

Troubles de la croissance, pigmentation mélanique, diathèse hémorragique sont l'essentiel du tableau clinique .

Du point de vue hématologique, à l'hypoplaquettose s'adjoindrait une thrombasthénie . La moëlle aplasique est complètement désertée par les mégacaryocytes .

OBSERVATION DE M.J. DELBECKE -

Chez ce garçon de 9 ans, qui présente une pigmentation anormale de la peau, des troubles de la croissance, Delbecke attache son attention aux anomalies somatiques :

- absence des deux pouces, avec malformation de l'avant-bras droit .

- syndactylie des orteils .

- rein en fer à cheval .

L'enfant est hospitalisé trois mois . Un traitement à l'1.C.T.H. n'a donné aucun résultat .

OBSERVATION DE GRISLAIN, LEMOINE et MARTOUZET -

C'est un cas de nanisme hypophysaire avec malformations palmaires (absence du pouce droit - impossibilité d'opposition du pouce gauche aux autres doigts) dont la moëlle en fin d'évolution devient aplasique .

OBSERVATION DE LYNCH, SHEMMAN, ELLIOTT -

Les malformations dans ce cas sont minimes :

- Hyper-réflexivité - nanisme .
- Malformation du pouce droit .

OBSERVATION DE GUINAUD, DONIOL, ET THELIN -

Les parents sont cousins germains .

L'enfant présente un retard staturo-pondéral, un hypogénitalisme, une pigmentation cutanée brune .

Les essais thérapeutiques, à la vitamine B 12, à l'acide folique, aux extraits hépatiques, aux hormones hypophysaires, n'amènent aucune amélioration .

OBSERVATION DE HEITZMANN -

À la naissance, l'enfant présente une malformation des pouces qui sont parallèles aux autres doigts et dont les fonctions d'opposition sont nulles .

Jusqu'à 8 ans : état général normal en dehors d'une impression de grande chétivité .

Le niveau intellectuel serait supérieur à celui de son âge .

L'évolution est dominée par l'anémie et les hémorragies .

OBSERVATION DE BAHTIMAR DEMIRAG -

La microphthalmie, l'hypertélorisme, le palais étroit et ogival, la malformation du pouce droit, le retard intellectuel,

sont les éléments majeurs de l'observation, en dehors du syndrome aplasique .

OBSERVATION DE M.J. DELAGE -

J.M. Delage observe une famille de 14 enfants parmi lesquels 2 sont morts d'anémie de Fanconi et 7 sont atteints à un degré plus ou moins marqué .

Le premier est mort en 1950 à l'âge de 5 ans, d'hématénose et de broncho-pneumonie .

C'est à l'occasion du second cas que toute la famille est examinée .

Chez le garçon de 14 ans, l'attention fut au départ attirée par la pâleur cireuse et les nombreuses ecchymoses .

Sa taille est très inférieure à la normale puisqu'on lui donnerait 9 ans .

La microcéphalie s'accompagne d'un strabisme divergent .

A la main droite, on constate une cicatrice opératoire . L'enfant a subi il y a quelques années l'ablation d'un pouce surnuméraire .

L'anémie est extrême (422.000 G.R. par mm³ avec un hémato-crite à 5 % et une valeur globulaire à 1,3 .

L'enfant meurt d'un syndrome hémorragique . Des hémato-crités survinrent, suivies d'un profond coma avec tous les signes d'une hémorragie méningée .

Parmi les frères et soeurs vivants, J.M. Delage a remarqué :

- un frère de 19 ans qui semble présenter une maladie de Fanconi stabilisée . En effet, outre la pâleur, il y a de multiples taches disséminées à la face antérieure du thorax et de l'abdomen et une conformation anormale du pouce .

- une fillette de 14 ans, sans anomalie osseuse . La numération globulaire montre une anémie importante avec leucopénie et thrombopénie . Elle continue néanmoins à fréquenter l'Ecole .

- un garçon de 9 ans : son anémie est modérée et de type microcytaire, contrairement à celle des autres . Le développement physique est normal en apparence .

- un garçon de 6 ans très indolent et fatigable, avec une anémie .

Il y a, en outre, 3 autres enfants (2 filles et 1 garçon - 5 ans, 3 ans et 11 mois) qui ne présentent que quelques taches pigmentaires .

5 enfants âgés respectivement de 18, 16, 11, 8 et 4 ans apparaissent absolument sains .

L'auteur espère pouvoir suivre pendant longtemps cette famille .

- CONSIDERATIONS GENERALES SUR LA MALADIE

de FANCONI -

Le syndrome hématologique est uniforme dans toutes les observations . La diversité des anomalies somatiques réalise un tableau clinique plus polymorphe .

Les globules rouges au moment de la découverte de la maladie sont à des taux extrêmement bas . Ils oscillent ordinairement entre un et deux millions par mm³ . Parfois, il ne s'en trouve à peine que 500.000 ; tel est le cas de J.M. DELAGE .

Au cours de l'évolution, les transfusions sanguines compensent l'insuffisance de l'organisme . En fait, le malade vit avec des globules rouges étrangers .

Il est facile au début de la maladie de remonter le taux des érythrocytes à quatre et même cinq millions . Mais à mesure que le sujet approche du terme final, la carence globulaire s'accroît et les transfusions ne réalisent plus les mêmes résultats .

Cette aggravation peut s'expliquer par un double mécanisme . D'une part, la déficience médullaire croît et l'élaboration des hématies est de plus en plus restreinte . D'autre part, l'impossibilité de donner aux malades des sangs absolument compatibles, entraîne la formation d'anticorps . Il se surajoute donc un facteur hémolytique .

L'anisocytose, la polychromatophilie discrètes traduisent l'incapacité pour l'organisme d'accroître sa production . Les globules

rouges arrivent mûrs dans le sang .

La même traduction se retrouve dans le taux des réticulocytes circulants . Celui-ci est le plus souvent normal ou même inférieur au taux que l'on rencontre chez un individu sain .

Rarement cette réticulocytose atteint 30 à 40 % . Et même dans ce cas, elle reste encore déficiente en comparaison de la quantité qu'on est en droit d'attendre dans un organisme aussi anémié .

La maladie de Fanconi est une anémie hyperchrome . C'est une hyperchromie légère (1,2 - 1,3 au maximum) .

Elle correspond à une faible macrocytose .

Cette hyperchromie va d'ailleurs rapidement diminuer . En effet après quelques transfusions, la majorité des globules rouges sont étrangers et le taux de l'hémoglobine s'équilibre avec celui des hématies .

L'anémie s'accompagne de leucopénie . Le nombre des éléments blancs est toujours inférieur à 4.000 leucocytes par mm³ . S'il est vrai que dans la majorité des cas la neutropénie suffit pour expliquer la carence leucocytaire, il arrive -et ceci est plus marqué à la fin de l'évolution- que les globules blancs sont inférieurs à 1.000 éléments par mm³ . Il existe donc une lymphopénie absolue, concomitante .

Doit-on voir dans ce cas une atteinte du système lymphopoiétique bien que celui-ci se montre macroscopiquement et microscopiquement indemne ?

La morphologie leucocytaire est normale . La formule d'Arneth n'est déviée ni à droite, ni à gauche . Le rapport nucléo-cytoplasmique est correct .

L'atteinte plaquettaire se traduit uniquement par une hypoplaquettose . Jusqu'à présent, une seule observation mentionne une thrombasthénie associée .

Par ailleurs, les facteurs de la coagulation sont normaux . L'organisme livre à des taux suffisants la Proaccélérine, la Proconvertine et la Prothrombine vraie . Le trouble de la consommation de la Prothrombine est donc facteur de l'insuffisance plaquettaire .

Les myélogrammes et les biopsies médullaires rendent compte de ce triple aspect hématologique . Il faut souligner, au départ, la supériorité de la biopsie sur la ponction . Les résultats sont plus nets .

Au début de la maladie, il est fréquent de constater une légère hyperplasie de la lignée érythrocytaire . Elle atteste l'effort de l'organisme dans sa tentative à pallier l'anémie . Mais rapidement la transformation graisseuse de la moëlle s'étend, envahit tous les os, longs, courts, hématopoiétiques . A l'hyperplasie succède l'hypoplasie et bientôt l'aplasie totale . Il n'y a pas de hiatus de maturation . Les divers stades de la génèse érythrocytaire sont représentés . Les proportions de proérythroblastes, d'érythroblastes basophiles, polychromatophiles ou acidophiles sont rigoureusement respectées .

La morphologie globulaire est classique, le rapport nucléocytoplasmique est bien équilibré .

Il en est de même pour les éléments de la lignée myéloïde . S'il arrive fréquemment de voir une lymphocytose, son origine en est extra-médullaire . La pauvreté de la moëlle en cellules souches explique

In the first of the three papers, the author discusses the
theoretical aspects of the problem. It is shown that the
six.

The second paper, on the other hand, is devoted to the
experimental work. The results of the experiments are
presented in a series of tables. It is found that the
theoretical predictions are in good agreement with the
experimental results.

The third paper, which is the longest of the three, is
devoted to the discussion of the results. It is shown
that the results of the experiments are in good agreement
with the theoretical predictions.

The author concludes that the results of the experiments
are in good agreement with the theoretical predictions.
It is suggested that further work be done on the
problem.

que les ponctions ramènent plus d'éléments sanguins que d'éléments médullaires .

La désertion de la moëlle par les mégacaryocytes est pour ainsi dire absolue . Par lame, il est rare d'en trouver plus de cinq ou six.

J.M. DULAGE signale, dans son observation, un nombre en peu plus important . Mais les mégacaryocytes présents ne sont pas thrombogènes.

La moëlle et le sang offrent donc l'aspect d'une aplasie médullaire globale . Cliniquement, elle va se traduire par le syndrome d'anémie aplasique-hémorragique .

La maladie est découverte le plus souvent lors d'un incident hémorragique ou devant la pâleur progressive de l'enfant .

Le syndrome anémique est des plus classiques . C'est celui de l'anémie chronique avec son cortège d'asthénie, d'anorexie, de tendance lipothymique, de bourdonnements d'oreilles .

A l'auscultation cardiaque, il est fréquent de trouver un souffle de nature extracardiaque . Ce souffle sera éphémère ; il disparaît à la suite de transfusions, pour réapparaître avec l'anémie .

Celle-ci est remarquablement bien tolérée . Malgré un chiffre globulaire extrêmement faible, on voit encore certains enfants fréquenter l'Ecole, jouer . Mais ce caractère n'a rien de propre à la maladie de Fanconi . Elle est le fait de la majorité des anémies chroniques . Il est vraisemblable que la diminution progressive des globules rouges laisse la possibilité à l'organisme de s'adapter .

Dans d'autres cas, le syndrome hémorragique est la dominante clinique de toute l'évolution .

Ce sont, parfois, les hémorragies qui sont les premiers signes .

Cela peut être une épistaxis brutale, dramatique, qui ne cédera que devant une transfusion massive . Parfois, à l'occasion d'une avulsion dentaire par exemple, va naître un suintement modéré, mais dont la persistance alarme .

Mais, en dehors de la période initiale, la diathèse hémorragique se manifeste presque dans tous les cas . Elle sera d'intensité variable, allant du simple signe du lacet positif à la grande hémorragie cataclysmique .

Les ecchymoses et les pétéchiies sont d'une extrême fréquence . Elles sont spontanées, apparaissent sans étiologie manifeste, ou provoquées lors d'un choc léger, de la pose d'un garrot ou d'une injection médicamenteuse .

Les hémorragies peuvent siéger au niveau de tous les viscères . La moëlena et les hénaténèses se voient souvent au cours de l'évolution ou ne sont mises en évidence qu'au moment de l'autopsie .

Les hénaturies sont rares .

Dans ses observations princeps, Fanconi considérait le syndrome hémorragique comme un élément mineur et de peu de gravité . Il semble préférable, actuellement, de reviser cette opinion . Les hémorragies sont fréquentes et sont responsables d'un exitus inopiné .

Par contre , la neutropénie n'a plus la gravité qu'on lui dévoluait autrefois . L'avènement de la chimiothérapie et des antibiotiques permet de combattre les foyers infectieux à leur naissance . Il arrive cependant qu'une bronchopneumonie ou qu'une septicémie soient fatales pour le malade .

L'individualité de la maladie de Fanconi réside dans sa pigmentation, dans ses anomalies viscérales et palmaires, dans son caractère familial .

La pigmentation cutanée caractéristique se retrouve dans toutes les observations . Il semble difficile de la reconnaître . Elle est faite de zones d'hyperpigmentation ; ce n'est pas une coloration uniforme de la peau . Sa topographie est variée, avec des sièges d'élection aux parties génitales, à la racine des cuisses, aux creux axillaires, autour de l'ombilic .

Sa date d'apparition est variable . Certains la notent dès la naissance, d'autres bien avant la découverte de la maladie . Parfois, mais plus rarement, elle est constatée au cours de l'affection, entre deux hospitalisations .

Si sa nature mélanogène a été démontrée par Fanconi, son étiologie pure en reste toujours mystérieuse . Le rapport entre l'anémie et la pigmentation est toujours inexpliqué .

Le caractère familial et héréditaire est indiscutable et dès ses premières observations, Fanconi le remarque .

Mais si, dans certaines, on retrouve deux, trois ou même sept cas, il est tout aussi courant de ne voir qu'un seul enfant malade dans une même descendance .

Faut-il y voir l'apparition d'un gène mutant et que ce gène est récessif ?

Les études statistiques montrent que dans les cas où le taux de pénétrance d'une anomalie est faible, il est difficile de statuer si celle-ci est réellement d'ordre génique due à l'action d'un gène

dominant ou d'un gène récessif .

Pour admettre la récessivité, on peut se baser sur la présence de consanguinité dans l'ascendance . Et dans plusieurs cas on a pu prouver le mariage entre cousins germains .

L'union de ces deux gènes récessifs engendre un caractère léthal.

L'atteinte du sexe masculin est plus fréquente que celle du sexe féminin . Il ne s'agit donc pas d'une mutation atteignant le chromosome sexuel, mais celle d'un autosome contrôlé par le sexe .

Mais si on admet une mutation génétique, il est nécessaire d'imaginer que ce gène contrôle plusieurs caractères ou plutôt qu'une anomalie contrôle et induit les autres .

La maladie de Fanconi se caractérise encore par son hypotrophie testiculaire et staturo-pondérale .

L'hypoplasie génitale est pour ainsi dire constante chez les sujets masculins . Elle est variable dans son degré, tantôt constituée d'une hypoplasie bilatérale (les 2 testicules sont à l'orifice du canal inguinal et leur taille est comparable à celle d'un nouveau-né), tantôt associée à une aplasie pure d'un côté .

L'autopsie va montrer par la suite que le testicule est absent ainsi que la prostate et la vésicule séminale homo-latérale .

L'hypotrophie staturo-pondérale est marquée ; l'insuffisance porte à la fois sur le poids et sur la taille . Son importance est variable ; habituellement le retard est de 3 à 4 ans par rapport au développement d'un enfant du même âge .

Faut-il considérer cette anomalie comme indépendante, apparaissant conjointement à la myélose ou faut-il voir dans cette insuffi-

sance la conséquence de l'anoxémie, de l'anhématose tissulaire ?

A ces divers signes cliniques, s'associent diverses anomalies somatiques .

D'une variabilité extrême, souvent évidente, parfois elles demandent une recherche attentive .

Toutes les localisations viscérales, osseuses, sensibles, peuvent se rencontrer .

L'appareil osseux est essentiellement touché au niveau du membre supérieur :

A la main et à l'avant-bras on peut voir : présence d'un pouce surnuméraire ou, au contraire, absence du pouce dans sa totalité ou d'un de ses éléments, implantation basse et taille insuffisante, syndactylie de deux ou trois doigts . Absence du premier métacarpien, déviation de la main en dedans, atrophie musculaire de l'éminence thénar et de l'éminence hypothénar .

Retard dans les points d'ossification du massif carpien .

Absence unilatérale ou bilatérale du radius associée parfois à un cubitus atrophique .

Les anomalies du membre inférieur sont plus rares . Il est signalé quelques cas de coxavara chez des fillettes, de luxation congénitale de la hanche et de syndactylie des orteils .

Au niveau du crâne, les modifications sont d'ordre structurale : impressions digitiformes sur la voûte crânienne .

L'appareil vertébral a montré une apophyseomégalie . La fossette sacro-coccygienne est vraisemblablement une ébauche de spina-bifida .

Du point de vue viscéral, les malformations sont multiples :

Au niveau de l'appareil urinaire :

Absence d'un rein, présence d'un rein en fer à cheval, malformation au niveau des bassinets, au niveau de la vessie (formée de deux globes) .

Au niveau de l'appareil pulmonaire :

Absence de segmentation pulmonaire .

Jusqu'à présent, aucune observation n'a signalé de modification du tractus gastro-intestinal et cardiaque, mais la possibilité de vérifications anatoniques n'est pas toujours accordée .

Dans de nombreux cas, on a remarqué des atteintes des systèmes sensoriels :

au niveau des yeux : strabisme et présence d'une troisième paupière .

au niveau des oreilles : hypoacousie et malformation de l'oreille externe et moyenne .

au niveau de la bouche : épaississement de la muqueuse de la langue .

La nomenclature des diverses malformations progresse à mesure que de nouveaux cas sont observés . Il semble que, si quelques territoires sont marqués d'une certaine prédilection, les autres ne sont pas à l'abri .

Le diagnostic de la maladie de Fanconi signifie une issue fatale dans la majorité des cas .

Certains auteurs signalent cependant une survie appréciable de quelques années au moment de la publication de l'observation .

Les tentatives thérapeutiques ont été variées et tout l'arsenal anti-anémique a été éprouvé .

Actuellement, aucun produit n'entrave la marche inexorable de l'évolution dont la rapidité est plus ou moins grande selon les sujets .

Dans les deux cas étudiés, nous avons essayé le traitement par le cortancyl . En aucun moment, il n'y eut la moindre amélioration tant clinique qu'hématologique .

Les transfusions sanguines ont, par contre, toujours été bénéfiques (le taux des globules rouges remonte d'autant plus facilement que chez ces enfants la masse sanguine est minime) . En même temps, on observait un retour de couleur sur les joues, un renouveau de gaieté, d'entrain, d'appétit . Mais à mesure que les jours s'écoulaient, l'amélioration disparaissait .

Quoique les transfusions étaient ^{bien} supportées, il faut cependant signaler quelques petits chocs avec poussées fébriles dans les mois qui ont immédiatement précédé l'issue fatale . Ils sont vraisemblablement dus aux anti-corps, antileucocytaires ou même anti-érythrocytaires formés par le sujet .

Les exérèses spléniques qui ont été pratiquées dans sept cas ont donné des résultats moyens .

Pour Essen, Roche et Reynold, l'amélioration persistait encore au moment de la publication de l'observation .

Dans tous les autres cas, la splénectomie s'est révélée totalement inefficace .

Actuellement, la thérapeutique de la maladie de Fanconi est uniquement palliative . Les accidents transfusionnels,

tels que l'hémochromatose, ne se rencontrent pas . Le sujet meurt habituellement avant que l'atteinte hépatique ait eu le temps de se constituer .

Quant à l'étiologie, au mécanisme pathologique, il n'est pas possible actuellement de donner aucune explication satisfaisante . Faut-il imaginer un déficit d'une vitamine encore inconnue ? Faut-il émettre l'hypothèse d'une déviation dans le métabolisme ? (utilisation d'oligo-éléments, d'acides aminés essentiels à l'hématopoïèse, troubles dans la synthèse d'enzymes) .

Doit-on rechercher une perturbation dans l'anabolisme ferrique dans sa synthèse ou dans celle de l'hémoglobine ?

La recherche est difficile, d'autant que le nombre de sujets d'étude est limité .

- C O N C L U S I O N S - ---

1^o) Il nous a paru intéressant de rapporter deux observations de maladie de Fanconi .

La première concernait un jeune garçon de 5 ans, dont l'évolution clinique fut dominée par la fréquence des épistaxis, par l'apparition de la pigmentation cutanée dans le cours de la maladie, par une malformation rénale .

Du point de vue hématologique, l'enfant présentait un tableau caractéristique d'aplasie myélosanguine globale .

Dix huit mois après le début de la maladie, un épisode pulmonaire infectieux aigu entraîna la mort .

La deuxième observation concernait une fillette de 6 ans .

Le nanisme, la pigmentation et l'hypoplasie médullaire étaient caractéristiques . La pilosité intense des cheveux et des sourcils, la présence d'une fossette sacro-coccygienne, de minimes anomalies des pouces, formaient l'essentiel des malformations .

Dans ces deux cas, la thérapeutique (cortancyl) n'a apporté aucune amélioration, même transitoire .

2°) A l'occasion de ces deux observations, nous avons rapporté brièvement les cas de maladie de Fanconi déjà publiés .

3°) Nous avons ensuite retracé les traits cliniques et hématologiques de cette affection, qui se caractérisent par :

- une anémie hyperchrome, une neutropénie, une thrombopénie ;
- une moëlle aplasique ;
- l'apparition de ce syndrome anémique et hémorragique, le plus souvent chez des garçons de 4 à 10 ans ;
- la présence d'une pigmentation brunâtre des téguments ;
- un état hypotrophique marqué ;
- une atrophie testiculaire ;
- des malformations viscérales et osseuses très polymorphes .

L'évolution de la maladie est fatale quelles que soient les modalités thérapeutiques . La pratique transfusionnelle permet actuellement une survie de deux à trois années .

L'étiologie en reste obscure et les hypothèses avancées ne sont que de pratiques plans de recherche .

- B I B L I O G R A P H I E -

- ADAMS
In Lancet, 1951 - 260 - 657 .
- ALBEGGIANI Alberto
In la Poëdiatrica, 1956 - 64 - 3 .
- ALTOFF
In Zeitschrift für Kinderheilkunde, 1953 - 72 - 3 .
- BAHTIMAR DENIRAG
In Helvetica Poëdiatrica Acta, 1952 - 7 - 3 .
- BAUMANN
In Annales Poëdiatrici, 1951 - 177 - 2 et 3 .
- BEAUTYMAN
In Archives of Diseases in Childhood, 1951 - 26 - 127 .
- COLETTA
In la Pediatria, 1953 - 61 - 3 et 4 .
- COWDELL, PYKE
In Blood, 1955 - 10 - 8 .
- CRISALLI et SANSONE
In Helvetica Poëdiatrica Acta, 1952 - 7 - 3 .
In Minerva Poëdiatrica, 1953 - 5 - 21 .
- DACIE and GILPIN
Archives Dis. Childhood, 1944 - 19 - 155 .
In Archives of Diseases in Childhood, 1946 - 19 - 151 .
- DAWSON
In Pédiatrics, 1955 - 15 - 3 .
- DELAGE J.M.
In Laval Médical, 1956 - 21 - 3 .

- DELBECKE
In Manndscript voor Kindergeneeskunde, 1957 - 25 - 3.
- DIAMOND -
Textbook of Pediatrics .
- DIAMOND
Mitchell Nelson London, 1950 .
- ESSEN, SUESS, DAMESHETI
Blood, 1947 - 2 - 85 .
- FANCONI
Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1927 - 117 - 257 .
- FEUILLEN
Acta Poëd. Belgica, 1949 - 3 - 185 .
- SWIFT Francis
In Archives of Diseases in Childbood, 1955 - 30 - 153
- GATTO, IGNAZIO et ALBEGGIANI
In Acta Genetica Medicaë et Gemellogiaë, 1956 - 5 -2 .
- GENZ
In Archives für Kinderheilkunde, 1952 - 145 - 3 .
- GOLDSTEIN
In Américan Journal of Deseases of Child, 1955 -89 -5.
- GRISLAIN, MARTOUZET
In Archives Françaises de Pédiatrie, 1957 - 14 - 4 .
- GUINAUD, DONIOL - THELIN
In la Semaine des Hôpitaux, 1952 - 28 - 82 .
- HEITZMANN
Thèse, Paris, 1941 .
- HEUYER et HUREZ
In Archives Françaises Poëdiatrie, 1944 - 2 -
- HJORTH
Nord Médic., 1940 - 7 - 1313 .
- IMERSLUND
In Nordisk Médecin, 1953 - 50 - 38 .
- JIMENEZ
In Revista Clinica Espanôla, 1952 - 46 - 31 .

- KASIMON
In Acta Societatis Poediatricae Hellenicae,
1951 - 7 - 9 .
- KESSEL
In South African Medical Journal, 1953 - 27 - 40 -
October - 3 .
- KUNZ
In Pediatrics, 1952 - 10 - 3 .
- LEIBOVICI
Thèse, Paris, 1946 .
- LEVY
In The Journal Diseases of Children, 1952 - 40 - 1 .
- LORENTZ
In Kinderaertliche Praxis, 1957 - 27 - 1 .
- LUDWIG, BARTA et TOSZOGI
In Annales Poëdiatrici, 1953 - 181 - 2 .
- LYNCH, SHERMAN, ELLIOTT
In The Canadian Medical Association Journal,
1954 - 71 - 3 .
- MCC, ALPINE, STUART
In Glasgow Medical Journal, 1954 - 35 - 2 .
- NEGRO, RAMON, GUERRA, PASEYRU
In Archivos di Pediatria del Uruguay, 1953 - 24 - 6 .
- REINHOLD
In Blood, 1952 - 7 - 9 .
- ROHR
In Blood, 1949 - 4 - 130 .
- SYLVER, BLAIR, et KEMPE
In American Journal Diseases of Children,
1952, 83 - 1 .
- UEHLINGER
Klinische Wocheuse, 1929 - 8 - 1501 .
- VAN BUCHEM et NIEWEG
In Acta Medica Scandinavica, 1954, 149, fasc. 1 .

- VAN LEUWEN

Folia hématologica, 1933 - 49 - 434.

- WEIL E.

Le Sang . 1938 - 12 - 369 .

- ZELLWEGER and ZOLLINGER

Helv. Poëdi. Acta, 1940 - 1 - 382 .

Vu, le Président de Thèse,

Professeur Jean BERNARD .

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris,

Professeur L. BINET .

Vu, et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris,

J. SARRAILH .

